

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

N°

THÈSE

990

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

DUCELLIER Jocelyne

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 20 Août 1937, à Evreux (Eure).

Présentée et soutenue publiquement le

DÉFICIT CONGÉNITAL
EN FACTEUR STABILISANT DE LA FIBRINE
(FACTEUR XIII).
A propos de deux nouvelles observations.

Président : Mr. J. BERNARD, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)
1970

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

DUCELLIER Jocelyne

Externe des Hôpitaux de Paris
Née le 20 Août 1937, à Evreux (Eure).

Présentée et soutenue publiquement le

**DÉFICIT CONGÉNITAL
EN FACTEUR STABILISANT DE LA FIBRINE
(FACTEUR XIII).**

A propos de deux nouvelles observations.

Président : Mr. J. BERNARD, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)
1970

UNIVERSITEIT LEIDEN

1882

DE RECHTERE VAN DE
NEDERLANDSE RECHTER

DE RECHTERE VAN DE

RECHTERE VAN DE

RECHTERE VAN DE

RECHTERE VAN DE

DE RECHTERE VAN DE



DE RECHTERE VAN DE

DE RECHTERE VAN DE

DE RECHTERE VAN DE

DE RECHTERE VAN DE

DE RECHTERE VAN DE

DE RECHTERE VAN DE

DE RECHTERE VAN DE

DE RECHTERE VAN DE

A MES PARENTS

en témoignage de ma reconnaissance
et de ma profonde affection.

A MON FRÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550212_0049

A NOTRE MAÎTRE

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Professeur de Clinique des Maladies du sang

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse,

En témoignage de notre
respectueuse et profonde
admiration.

A NOTRE MAÎTRE

Monsieur le Professeur A. ROSSIER

Professeur de Pédiatrie
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul

Que nous remercions pour la
bienveillance qu'il n'a cessé
de nous témoigner tout au long
de nos études pédiatriques.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'assurance de notre respectueux
attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. CANLORBE

Chef de Service de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul

Qui nous a accueillie au sein
de son équipe et nous permet
d'approfondir nos connaissances
dans le domaine de l'endocrino-
logie infantile.

En témoignage de notre gratitude
et de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur J.-C. JOB

Médecin des Hôpitaux

Que nous remercions pour le
brillant enseignement qu'il
nous a prodigué et pour
l'intérêt qu'il continue de
nous témoigner.

A. Madame le Docteur Y. SULTAN

Chef de Travaux
à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a conseillée avec
beaucoup de patience dans
l'élaboration de ce travail.

Nous la remercions de nous
avoir fait bénéficier de sa
grande expérience dans le
domaine de l'hémostase.

A Monsieur le Docteur G. SCHAISON

Qui nous a inspiré le sujet
de cette thèse et nous a
guidée de ses conseils.

En témoignage de notre
gratitude et de notre amitié.

A NOS MAÎTRES D'EXTERNAT :

- Monsieur le Professeur J.-M. VERNE, in memoriam.
- Monsieur le Docteur FACQUET
- Monsieur le Docteur LEMARIEY
- Monsieur le Professeur Agrégé J. VIALATTE
- Monsieur le Docteur J. SALET
- Monsieur le Professeur Jean BERNARD
- Monsieur le Professeur P. MOZZICONACCI
- Monsieur le Docteur P. GRENET
- Monsieur le Professeur S. THIEFFRY
- Monsieur le Professeur A. ROSSIER

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

Professeur Agrégé M. SELIGMAN,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

Docteur ARTHUIS

Docteur BADOUAL

Docteur LAMBERTZ

Docteur ROGER

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT AIDÉE, DE PRES OU DE LOIN,
A L'ELABORATION DE CETTE THESE ET EN PARTICULIER

au Docteur AICARDI

et au Docteur VERGOZ

En témoignage de notre
gratitude.



I N T R O D U C T I O N

Le facteur stabilisant de la fibrine ou facteur XIII est indispensable à la formation d'un caillot stable permettant une hémostase normale.

Découvert par LAKI et LORAND en 1948, le F.S.F. ne fut véritablement authentifié qu'en 1960, lors de la découverte par DUCKERT d'un déficit congénital portant uniquement sur ce facteur. Depuis cette date, 39 cas ont été signalés dans la littérature mondiale.

Nous rapportons deux nouvelles observations, où le déficit fut révélé dans les premiers mois de la vie par une hémorragie méningée.

A propos de ces observations, il nous a paru intéressant :

- de regrouper les différents cas de la littérature, pour insister sur leurs aspects cliniques particuliers et sur l'attitude thérapeutique à adopter ;
- de faire une mise au point sur les connaissances biologiques les plus récentes.

o o

Nous adopterons le plan suivant :

- HISTORIQUE	Page	15
- OBSERVATIONS PERSONNELLES		21

ETUDE CLINIQUE

33

A- Observations de la littérature :

- Tableau I (29 observations)..... 37
- Tableau II (Etude familiale)..... 41

B- Discussion :

- Caractères cliniques :..... 44
 - . Syndrome hémorragique .. 47
 - . Troubles de la cicatrisation..... 56
- Evolution et pronostic..... 59
- Etude génétique 63
- Traitement 65

ETUDE BIOLOGIQUE

69

A- Mise en évidence du déficit en FSF :

- Etude de l'hémostase standard 71
- Mesure de la solubilité du caillot 73
- Modification du thrombo-élastogramme..... 75

B- Méthodes de dosage du FSF :..... 77

- Purification du FSF et du fibrinogène 77
- Dosage par correction des modifications du thrombo-élastogramme..... 78
- Méthodes basées sur l'étude de la solubilité du caillot utilisant :
 - . soit des dilutions progressives du plasma :
 - pouvoir correcteur du plasma 79
 - test au PCMB..... 79
 - test de tolérance au MIA..... 79
 - . soit une technique isotopique
 - fibrinogène marqué 80
- Méthodes basées sur l'incorporation d'amine :..... 81
 - . soit traceurs radio-actifs,..... 81
 - . soit composé fluorescent..... 81

- Méthodes basées sur l'utilisation d'un sérum anti-FSF.....	82
. <u>Test d'inhibition</u> ,	83
. <u>Diffusion sur gel d'Agarose</u>	83
C- <u>Mise en évidence d'un inhibiteur</u> :	85
- des groupements sulfhydriles,	85
- neutralisant spécifique (anticoagulant),	85
- compétitif.	84
D- <u>Mise en évidence d'une anomalie moléculaire</u>	87
PHYSIOLOGIE DU FSF	89
1°- <u>Propriétés physico-chimiques</u> :	91
- FSF plasmatique.....	91
- FSF plaquettaire.....	94
2°- <u>Activation et devenir du FSF</u>	95
3°- <u>Inhibiteurs</u>	97
4°- <u>Origine lieu de synthèse</u>	99
5°- <u>Rôle biologique</u>	101
- dans l'hémostase primaire,	101
- dans la coagulation,	102
- FSF, fibrinolyse et troubles de la cicatrisation.	111
CONCLUSION	115
BIBLIOGRAPHIE.....	119

H I S T O R I Q U E

En 1960, DUCKERT (34), étudiant, chez une famille suisse, une diathèse hémorragique congénitale se révélant tôt dans l'enfance et s'accompagnant de troubles de la cicatrisation, découvrit que le plasma de ses malades formait un caillot anormal, car soluble dans l'urée 5 M.

Cette première observation de déficit congénital en FSF attira l'attention sur la formation de la fibrine insoluble dont on n'avait pas, jusqu'alors, soupçonné l'importance dans la physiologie de la coagulation.

Certes, on savait depuis de nombreuses années que l'action de la thrombine sur le fibrinogène n'était pas la dernière réaction de la chaîne aboutissant à la formation du caillot, mais l'existence du FSF était passée inaperçue du fait de sa liaison étroite avec le fibrinogène :

- Dès 1923, BARKAN et JASPAR (8) avaient remarqué que la coagulation du plasma, en présence d'oxalate de calcium, rendait soluble dans la soude un caillot de fibrine normalement insoluble.

- Pendant plus de 20 ans, de nombreux auteurs ne firent que confirmer cette relation étroite qui existait entre la formation de la fibrine insoluble et la présence de calcium lors de la coagulation : TILLET et GARDNER en 1933, MELLAMBY et PRATT en 1939, WAGREICH et TARLOW en 1945 et particulièrement FERRY et ses collaborateurs en 1951 (47).

- Ce n'est qu'en 1944, que ROBBINS (144), étudiant la solubilité de la fibrine dans les acides et les alcalis dilués, put démontrer, en utilisant du fibrinogène purifié, qu'en plus du calcium ionisé, un facteur sérique était indispensable à la formation de fibrine insoluble. Le schéma établi alors est toujours valable :

Fibrinogène + Thrombine $\longrightarrow$ Fibrine soluble (FS)

Fibrine soluble + Ca^{++} + facteur sérique $\longrightarrow$ Fibrine insoluble (FI)

Cette hypothèse de ROBBINS fut confirmée en 1948 par LAKI et LORAND (77) qui retrouvèrent dans le plasma un facteur thermolabile favorisant la stabilité du caillot en le rendant insoluble dans l'urée 5 M.

En 1950, LORAND (92) précise que ce facteur est non dialysable, donc de nature macromoléculaire, et joue probablement le rôle de ciment, réagissant avec les sous-unités de fibrine, pour former un coprécipité également insoluble dans l'acide monochloracétique à 1 %.

En 1951, ce facteur est appelé facteur stabilisant de la fibrine ou FSF (LORAND (95-96)), et malgré les nombreux changements de terminologie, ce terme reste le plus utilisé à l'heure actuelle, bien qu'il ne soit pas représentatif de l'activité catalytique du facteur.

En effet, LOEWY et EDSALL (81) contestent, dès 1954, la théorie de copolymérisation soutenue par LORAND et suggèrent que le FSF est de nature enzymatique, favorisant la formation de ponts bisulfures entre les molécules de fibrine (LOEWY (81), JENSEN (67)). Ils proposent d'appeler le FSF facteur de Laki et Lorand ou facteur LL.

Pendant de nombreuses années, il fut impossible de trancher entre ces deux théories, faute de disposer de facteurs purifiés, tâche difficile du fait de l'affinité réciproque du FSF et du fibrinogène.

Ce n'est donc qu'après avoir mis au point une méthode de purification (82) que LOEWY (83) put prouver, en 1961, la nature enzymatique du FSF en montrant que celui-ci pouvait convertir 11.000 fois son propre poids de fibrine soluble. Cet auteur adopte alors le terme de fibrinase, dénomination qui sera abandonnée car elle suggère un mécanisme d'action protéolytique qui n'est plus actuellement reconnu comme valable.

En 1963 (157 - 75), le FSF est officiellement reconnu par le Comité international de l'Hémostase comme étant un facteur de la coagulation, et désigné depuis par le numéro XIII dans la nomenclature internationale.

En 1964, LORAND et KONISHI suggèrent que le FSF, tel qu'il existe dans le plasma, n'est qu'un précurseur qui, lorsqu'il est activé par la thrombine, aboutit à la formation d'un principe actif indispensable à la stabilisation de la fibrine, et donnent à cet enzyme le nom de polymérase.

Les recherches tendant à préciser la nature de l'enzyme furent longues et difficiles.

Dans un premier temps, deux observations permettent à LORAND d'impliquer les groupes amines dans la réaction de stabilisation : la modification des groupes terminaux du fibrinogène (MIDDLEBROOK (124) et LORAND (97)) et surtout l'effet inhibiteur de certaines amines (97 - 98 - 100). LORAND propose alors le schéma suivant : sous l'influence du FSF activé (FSF^{*}), formation de liaisons covalentes entre :

- un résidu glycine terminal d'un monomère de fibrine,
- et une chaîne latérale d'un monomère voisin dans un des trois types de réaction suivants, synthèse de ponts peptidiques, ou transamidation ou transpeptidation qu'il adopte finalement se référant à la terminologie primitivement introduite par FRUTON (53).

LOEWY (87), en 1964, démontre qu'il s'agit d'une transamidation en se basant sur une terminologie plus récente, introduite

par WAELSCH, permettant de distinguer :

- transpeptidation, comprenant la rupture d'une chaîne peptidique sans formation d'une nouvelle ;
- transamidation, comportant un branchement peptidique plutôt qu'une rupture de chaîne.

Cherchant à vérifier l'hypothèse d'une action protéolytique de l'enzyme, LOEWY (87) élimine le mécanisme de transpeptidation et met en évidence non pas une élimination de peptides, mais d'ammoniac.

Cette élimination d'ammoniac pendant la stabilisation permet à cet auteur de faire le rapprochement avec un mécanisme de transamidation décrit par WAELSCH (128) et FOLK (51-52) dans un système enzymatique tout à fait différent (transglutaminase de foie de porc guinéen). Comparant ces enzymes, il découvrit des ressemblances troublantes entre leurs propriétés.

L'incorporation d'une amine marquée permet à LOEWY (87) de confirmer ce mécanisme de transamidation comprenant (89) :

- un groupe aminé d'un monomère, résidu glycine terminal, jouant le rôle de donneur d'amine ;
- une amide, peut-être la glutamine, d'un monomère voisin jouant le rôle d'accepteur d'amine.

Ce mécanisme mis en évidence, il restait encore à préciser l'amide impliquée dans la réaction.

C'est l'étude de l'effet inhibiteur de certaines amines sur la stabilisation de la fibrine Lorand (102) et surtout celle de l'incorporation de différentes amines dans la fibrine ou dans des substrats artificiels sous l'action du FSF* qui permirent véritablement aux recherches de progresser.

- Utilisant la fibrine comme substrat pour l'incorporation de C₁₄-GEE (glycine-éthyl-ester) mise au point par LORAND (107-108), LOEWY (89) rapporte que deux groupes d'amides peuvent être utilisés dans la réaction de transamidation :

- . γ -carboxylglutaminyl
 - . β -carboxylasparaginyl.
- LORAND confirme ces résultats (106, 108, 109) en incorporant l'hydroxylamine à la fibrine sans démontrer de façon rigoureuse que le résidu glutamine est le siège de l'incorporation.
 - C'est en utilisant deux substrats différents que LOEWY et ses collaborateurs démontrent de façon concluante que l'amide impliquée dans ce mécanisme de transamidation est la glutamine : l'un artificiel, le glucagon (88) ; l'autre naturel, la fibrine. Reprenant les techniques de purification par hydrolyse spécifique des résidus, mises au point par PISANO (140), LOEWY et MATACIE (121) démontrent que l'incorporation de la C₁₄-GEE dans la fibrine se fait sur le γ carboxylamide du résidu glutaminyl des chaînes latérales du monomère de fibrine.

Or, récemment, sans remettre en cause l'action enzymatique du facteur, un certain nombre de travaux réfutèrent un point que l'on croyait acquis : le donneur d'amine n'est pas le résidu N terminal du monomère.

- La perte de radicaux N terminaux, lors de la transformation de la fibrine S en fibrine I, constatée par MIDDLEBROOK (124) et LORAND (97), ne fut pas retrouvée par DOOLITTLE (33) et LORAND (104). La glycine ne pouvait donc plus être impliquée.
- La participation des groupes ϵ -aminés du résidu lysine fut déduite de deux faits par LORAND (103) :
 - . La lysine est le meilleur inhibiteur spécifique de la stabilisation, à condition que ses groupes ϵ aminés restent libres. Ces groupes ont été mis en évidence par DOOLITTLE et FULLER (33) en utilisant un réactif

désaminant sur la fibrine I, et par LORAND (110) par hydrolyse acide de la fibrine I désaminée.

- . La fibrine stabilisée, contrastant avec celle qui n'a pas été en contact avec le FSF*, contient approximativement 1 mole de lysine pour 100.000 g de protéine résistante à la déamidation.
- LORAND (113) put démontrer la présence de pont γ -glutamyl- ϵ -lysine en utilisant un enzyme digestif réduisant les protéines à l'état d'acides-amino, sauf le résidu γ -glutamyl- ϵ -lysine, qui est maintenu à l'état de dipeptide. Il donne actuellement le nom de fibrinoligase au FSF (115).
- PISANO (141), LOEWY et MATACIE (122) identifièrent le même point de jonction avec une méthode différente, utilisant non pas la fibrine isolée, mais un système basé sur l'interaction simultanée de fibrinogène, de FSF et de thrombine.

Bien qu'elles n'aient pas abouti, il est intéressant de signaler deux hypothèses étudiées parallèlement à ces travaux :

- L'une, basée sur l'élimination d'hydrate de carbone lors de la stabilisation, permet tant à LAKI et CHANDRASEKHAR (78) d'assigner à la copule hydro-carbonée de la fibrine un rôle déterminant dans la réaction de transformation de la fibrine.
 - L'autre, prudemment avancée par ENDRES et ses collaborateurs (45), sur les modifications d'ionisation dans la polymérisation du monomère.
-

O B S E R V A T I O N S P E R S O N N E L L E S

O B S E R V A T I O N N° 1

ÉTUDE CLINIQUE

Corinne J... est née le 18 Juillet 1968, au terme d'une grossesse normale, pesant 3,400 kg. L'accouchement fut sans particularité et le cri immédiat.

Les parents, dont c'est la première enfant, sont bien portants et non consanguins. On relève toutefois, chez la mère, une petite tendance hémorragique : quelques épistaxis et hémorragies sans gravité.

Dans les heures qui suivent la naissance, le comportement de l'enfant est jugé satisfaisant. Le deuxième jour, l'alimentation est débutée sans difficulté.

On remarque cependant que Corinne est un peu pâle. Un prélèvement effectué au talon pour la détermination du groupe sanguin entraîne un saignement prolongé et donne lieu à un hématome de la taille d'une pièce de cinq francs.

Le troisième jour, surviennent plusieurs fausses routes lors de la prise des biberons. A l'examen, l'enfant est très pâle, son cri est plaintif. On découvre une paralysie faciale droite périphérique, une hypotonie globale et symétrique, une mauvaise qualité des

réflexes archaïques.

Cette symptomatologie fait d'emblée suspecter une hémorragie méningée, et l'enfant est transférée dans le Service du Professeur Jean BERNARD à l'Hôpital Saint-Louis.

Le diagnostic est confirmé aussitôt par la ponction lombaire qui ramène un liquide très sanglant, incoagulable dans les 3 tubes. L'anémie à 3.350.000 témoigne de l'importance du saignement et sera immédiatement corrigée par la transfusion d'un culot globulaire. La perfusion est laissée en place et l'enfant reçoit, en outre : des antibiotiques, de la vitamine K₁ et des corticoïdes à titre symptomatique. Par ailleurs :

- la radiographie du crâne ne permet pas de découvrir de trait de fracture ;
- l'examen du fond d'oeil révèle une hémorragie péripapillaire à droite ;
- l'étude de l'hémostase est normale.

La survenue retardée de l'accident neurologique, le caractère atraumatique de l'accouchement, l'intégrité de l'hémostase ont amené à étudier la solubilité du caillot dans l'acide monochloracétique à 1 % qui permet de conclure à un déficit en FSF.

L'évolution fut rapidement favorable. Les jours suivants, on constate une amélioration du comportement, une régression de la paralysie faciale, une normalisation du tonus, une réapparition complète des réflexes archaïques. Lorsque l'enfant quitte le Service, le 15ème jour de la vie, l'état neurologique est normal et le périmètre crânien, stable, de 36 cm.

Un mois plus tard, l'enfant est réhospitalisée pour déshydratation secondaire à une diarrhée infectieuse (colibacilles pathogènes) qui guérit facilement après quelques jours de traitement. Cette seconde hospitalisation permet de confirmer le déficit complet en FSF par une nouvelle étude de la solubilité du caillot.

Depuis, Corinne est régulièrement suivie. Son éveil est satisfaisant, son développement psycho-moteur normal. Elle est actuellement âgée de 21 mois, et aucune manifestation hémorragique n'a été signalée, hormis un léger hématome de la crête iliaque lors de l'apprentissage de la marche acquise à 11 mois. Il n'y a pas eu d'hémorragie à la chute du cordon.

ETUDE BIOLOGIQUE

1°)- L'étude de l'hémostase, pratiquée au 4ème jour de la vie, avant la transfusion, s'est révélée sensiblement normale.

Tests	Résultats	Valeurs normales
Temps de saignement (méthode de Duke)	3'	2 à 4'
Résistance capillaire	20	15
Plaquettes / mm3	270.000	200 à 400.000
Rétraction du caillot	++	+++
Temps de coagulation	6'	8 à 10'
Temps de Quick	10"2	12 à 15"
Consommation de prothrombine (2 temps)	47"	≥ 60"
Fibrinogène g o/oo	2,85	2 à 4,5
Temps de thrombine	24"	12 à 15"

Deux particularités sont intéressantes à relever :

- un émiettement anormal du caillot,
- un allongement modéré du temps de thrombine.

2°)- L'étude de la solubilité du caillot non dilué fut effectuée à deux reprises dans l'acide monochloracétique à 1 % selon la technique utilisée par DUCKERT (34).

Temps de redissolution du caillot		
Date	Malade	Témoin
4ème jour de la vie	5 minutes	> 24 heures
35ème jour	5 minutes	> 24 heures

Le caillot de notre malade s'est toujours dissous complètement en moins de 5 minutes, témoignant d'un déficit profond compris entre 0 et 1 %.

3°)- Le dosage du FSF par les tests indirects de la solubilité s'est avéré normal chez les parents.

Le test, effectué selon la technique de JOSSO et SOULIER (69), consiste à étudier le pouvoir correcteur d'un plasma sur un caillot de fibrine soluble dans l'acide monochloracétique à 1 %.

Temps de dissolution dans AMC à 1 %

Plasma utilisé	Dilutions du plasma							
	1	2	4	8	16	32	64	128
PERE	> 24 h.	> 24 h.	> 24 h.	> 24 h.	> 24 h.	> 24 h.	> 24 h.	> 24 h.
MERE	> 24 h.	> 24 h.	> 24 h.	> 24 h.	> 24 h.	> 24 h.	> 24 h.	> 24 h.

Chez les deux parents, le caillot est resté insoluble jusqu'à une dilution du plasma au 1/128ème.

Normale : absence de redissolution du caillot pour des dilutions comprises entre 1/64ème et 1/128ème.

RESUME :

Il s'agit d'un nouveau cas de déficit congénital en FSF, révélé au 3ème jour de la vie par une hémorragie méningée non traumatique. Après transfusion d'un culot globulaire, l'évolution fut rapidement favorable. A 21 mois, le développement psychomoteur est normal et aucune manifestation hémorragique n'a été signalée, en particulier il n'y a pas eu d'hémorragie ombilicale.

Le bilan de l'hémostase standard est sensiblement normal en dehors de l'effritement du caillot. La solubilité dans l'acide monochloracétique à 1 % fait évaluer le déficit à moins de 1 %.

Les parents, dont c'est la première enfant, ne sont pas consanguins et leur taux de FSF est normal.

o

o o

OBSERVATION n° 2

ETUDE CLINIQUE

Karine P... est née le 20 Janvier 1968. C'est la première enfant de parents non consanguins, n'ayant jamais présenté de tendance hémorragique particulière. Née à terme, après un accouchement normal, pesant 3,600 kg, elle a crié immédiatement. Les premières acquisitions motrices se font dans les délais normaux : à 2 mois, elle redresse la tête ; à 6 mois $\frac{1}{2}$, elle tient assise.

A 8 mois, elle est hospitalisée pour une hémorragie sous-arachnoïdienne, à début brutal, sans étiologie traumatique connue.

En effet, l'interrogatoire des parents révèle que l'état de cette enfant, jusque là bien portante, fut rapidement alarmant : d'abord hyperthermie à 39° avec vomissements, puis altération progressive de l'état général aboutissant en quelques jours à un véritable état de prostration avec crise convulsive probable, le 26 Septembre 1968.

Lors de son admission à l'Hôpital du Havre, le 28 Septembre, l'enfant est comateuse et déshydratée. La ponction lombaire ramène un liquide hypertendu, franchement hémorragique, ne coagulant pas et stérile.

Quelques heures plus tard, un nouvel épisode convulsif précède l'entrée dans un coma profond qui persistera les jours suivants malgré tout traitement.

Les examens sont poursuivis et confirment l'hémorragie méningée dont l'origine reste inexpliquée :

- La radiographie du crâne ne permet pas de déceler de trait de fracture.

- L'examen du fond d'oeil révèle une hémorragie papillaire bilatérale.

- L'électro-encéphalogramme montre une asymétrie occipitale.

- La numération globulaire est normale avec un chiffre d'hématies de 4.550.000.

Le 1er Octobre, l'enfant est toujours dans le coma, lorsqu'elle présente un épisode de pâleur brutale. La numération faite en urgence révèle une anémie majeure à 1.770.000, qui sera en partie corrigée par une transfusion de 150 cc de sang. L'origine digestive de l'hémorragie ne sera décelée que 48 heures plus tard, lors de l'extériorisation d'un meloena. L'enfant reçoit alors une nouvelle transfusion.

Le 3 Octobre, Karine est transférée à Paris dans le Service du Professeur THIEFFRY, où l'on constate :

- un coma vigil avec réaction aux stimulations nociceptives et réflexes ostéo-tendineux vifs ;

- l'absence de syndrome déficitaire ;

- un fond d'oeil très altéré avec de très importantes hémorragies en flaques et un réflexe photomoteur absent ;

- une raideur méningée franche qui fait pratiquer une nouvelle ponction lombaire. Celle-ci ramène un liquide rouge homogène dans les trois tubes, confirmant la poursuite du saignement méningé ;

- la ponction sous-durale est blanche.

On se trouve donc confronté avec le difficile problème étiologique d'une hémorragie méningée isolée, d'origine non traumatique, chez une fillette de 8 mois. Deux causes possibles sont envisagées :

- d'abord, une anomalie congénitale de l'hémostase, étant donné les deux pôles de saignement ;

- une malformation vasculaire pourtant rare à cet âge de la vie.

Les différents tests de l'hémostase, comprenant l'étude systématique de la solubilité du caillot, furent pratiqués le 9 Octobre 1968, alors que l'enfant avait reçu, une semaine auparavant, plusieurs transfusions (650 cc en tout). Les résultats normaux

obtenus furent ininterprétables. Le déficit en FSF ne put être éliminé, car il suffit d'un très faible pourcentage de ce facteur pour normaliser la solubilité du caillot.

Toutefois, l'effet protecteur durable de la transfusion permit de pratiquer sans risque une artériographie carotidienne, puis vertébrale. Celle-ci ne put mettre en évidence une anomalie vasculaire, mais révéla une importante dilatation ventriculaire.

Une encéphalographie gazeuse, pratiquée après deux semaines d'évolution, précisa le caractère diffus de la dilatation et l'existence d'une atrophie corticale plus marquée à gauche.

Il fallut attendre la disparition de l'effet protecteur des transfusions, c'est-à-dire trois semaines, pour pratiquer une nouvelle étude de la solubilité du caillot qui révéla un déficit profond en FSF.

Le pronostic immédiat parut très sombre et l'évolution fut suivie de mois en mois :

- Le 4 Novembre, l'état de conscience est meilleur ; cependant, de très graves séquelles neurologiques persistent. D'une part, l'enfant est pratiquement aveugle, avec à gauche une hémorragie du vitré et une coloration anormale de l'iris. D'autre part, il existe une régression psycho-motrice très importante ; l'enfant est hypotonique, ne tient pas assise et ne tient pas sa tête.

- Progressivement, on est très surpris de voir Karine retrouver un développement psycho-moteur normal.

- En Décembre 1968, elle dit "papa, maman", sourit à peine, tient assise.

- En Février 1969, elle s'assoit seule.

- En Avril, à 15 mois, elle marche.

- En Mai 1969, lors d'une nouvelle hospitalisation à Paris pour bilan hématologique, elle est testée et son quotient de développement est voisin de 100.

- En Janvier 1970, ce développement est de nouveau vérifié

et paraît normal. Toutefois, l'existence d'une atrophie cérébrale importante doit faire réserver le pronostic d'avenir.

La récupération de la vision fut très lente et incomplète, car il persiste une cécité quasi complète à gauche.

Dans le cadre du déficit en FSF, cette observation présente deux particularités :

- Il n'y a pas eu d'hémorragie ombilicale à la naissance.
- Comme dans l'observation précédente, l'hémorragie méningée a été révélatrice de l'affection. A l'âge de 2 ans, Karine a de nouveau été hospitalisée à l'hôpital du Havre pour de nombreuses ecchymoses des membres inférieurs.

ÉTUDE BIOLOGIQUE

1°)- L'étude des différents tests de l'hémostase s'est révélée normale, en dehors d'un effritement du caillot retrouvé à deux reprises.

TESTS	9-X-1968	30-X-1968	20-5-1969	Valeurs normales
Temps de saignement Duke Ivy	-	-	1'30 3'	< 4' < 12'
Résistance capillaire (ventouse)	-	-	20 cm + 15 cm -	Négatif à ces deux pressions
Plaquettes / mm3	310.000	290.000	170.000	200.000 à 400.000
Rétraction du caillot	Légèrement diminuée	Normale	Légèrement diminuée	
Complexe prothrombique Quick	100 %	70 %	85 %	60 à 100 %
Prothrombine	100 %	> 100 %	100 %	60 à 100 %
Proconvertine Stuart	> 100 %	> 100 %	88 %	60 à 100 %
Pro-accélélerine	> 100 %	> 100 %	> 100 %	80 à 100 %

TESTS	9-X-1968	30-X-1968	20-V-1969	Valeurs normales
Consommation de prothrombine (2 temps)	89 %	> 64 %	67 %	> 70 %
Temps de Howell				
Témoin	1'30	1'30	1'30	
Malade	1'30	2'	1'45	
Fibrinogène g o/oo	-	-	2,20	2 à 4
Fibrinolyse Redissolution du caillot sang total	Nulle en 24 heures	Nulle en 24 heures	Partielle en 24 heures	Nulle en 24 heures

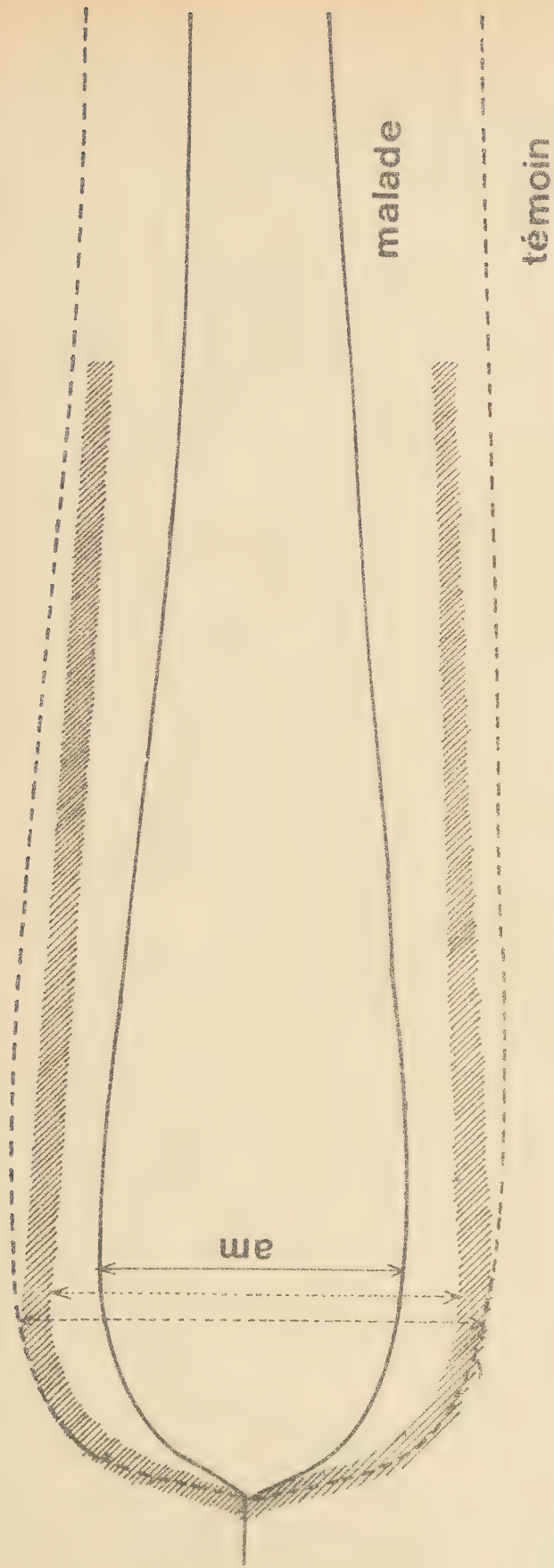
2°)- L'étude du thrombo-élastogramme a mis en évidence l'anomalie caractéristique du déficit en FSF :

- diminution de l'amplitude maximum,
- rapprochement anormalement prononcé des 2 branches du diagramme.

DIMINUTION de l'AMPLITUDE MAXIMUM en mm.

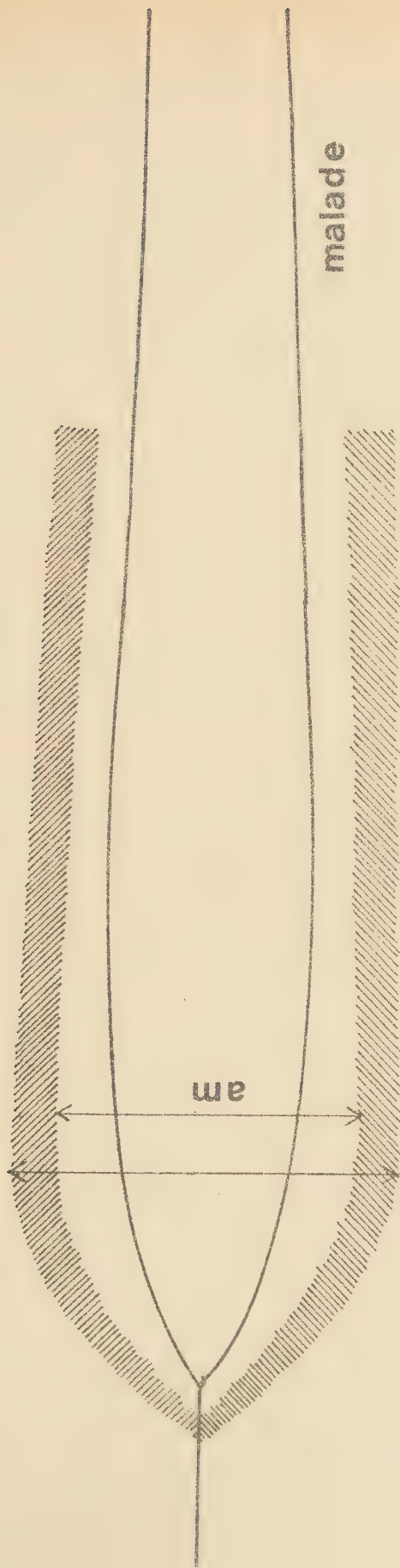
	30-X-1968		20-V-1969		4-II-1970	Valeurs normales
Sang complet	-	-	32	9	33,5 -	47 à 60
Plasma	62	27	45	16	52 -	60 à 70
Plasma déplaqueté	15	-	8	-	- -	18 à 24
Temps	Max.	4 h.	Max.	3 h.		

3°)- L'étude de la solubilité du caillot non dilué fut effectuée à 3 reprises dans l'acide monochloracétique à 1 %, selon la même technique que celle utilisée dans la précédente observation.



thromboélastogramme de plasma riche en plaquettes
pratique le 20 mai 1969

zones normales	r	am
malade	3'30" à 5'	60 à 70 $\frac{m}{m}$
témoin	5'	45 $\frac{m}{m}$
	5'	74 $\frac{m}{m}$



tromboelastogramme de sang complet
pratique le 20 mai 1969

	r	am
zones normales	10' à 12'	47 à 60 m/m
malade	14' 30	32 m/m

Redissolution du caillot

Date des examens	Malade	Normale
9-X-1968 (transfusions)	Nulle en 24 heures	Nulle en 24 heures
30-X-1968	1 heure	"
20-V-1969	5 minutes	Nulle en 24 heures

4°)- Le dosage du FSF chez les parents ne put être pratiqué.

Nous remercions le Professeur THIEFFRY pour nous avoir permis de publier cette observation.

L'étude biologique de cette malade a été faite par le Docteur VERGOZ, Chef de Service du Centre départemental de Transfusion sanguine, Boulevard Diderot, à Paris, qui a eu l'obligeance de nous communiquer les tracés du thrombo-élastogramme.

RÉSUMÉ :

Nouveau cas de déficit congénital en FSF révélé, au 8ème mois de la vie, par une hémorragie sous-arachnoïdienne grave et une hémorragie digestive ayant nécessité plusieurs transfusions. Après sept mois d'évolution, l'enfant a retrouvé un développement psycho-moteur normal, mais conserve une atrophie cérébrale et une cécité complète à gauche. Il n'y a pas eu d'hémorragie ombilicale et depuis l'acquisition de la marche l'enfant présente de nombreuses ecchymoses au niveau des membres inférieurs.

L'hémostase est normale, en dehors d'un effritement du caillot. Le thrombo-élastogramme montre les anomalies caractéristiques de l'affection. La solubilité anormale du caillot dans l'acide

monochloracétique à 1 % fait évaluer le déficit à moins de 1 %.

Les parents, dont c'est la première enfant, ne sont pas consanguins. Leur taux de FSF n'a pu être dosé.

É T U D E C L I N I Q U E

Depuis la publication originale de DUCKERT (34), en 1960, 29 cas, y compris les nôtres, ont été décrits. L'étude familiale de ces sujets a permis de relever 10 autres cas probables, ce qui porte à 39 le nombre de cas signalés dans la littérature, ceux-ci se répartissant en 25 familles.

Il est certain que cette affection rare n'est pas aussi exceptionnelle qu'on peut le penser. De nombreuses observations ne sont pas encore publiées, notamment celles de LORAND, aux U.S.A., qui étudie 5 nouveaux cas. A l'opposé, on peut admettre que des malades souffrant de ce déficit ont été examinés avant 1960, sans que l'affection ne soit correctement identifiée. Cette possibilité a existé en Suisse dans la famille étudiée par DUCKERT (36-37).

Nous n'avons pas retenu, dans cette étude, les observations de OLLENDORF et HAMPTON, car il ne nous paraît pas s'agir de déficit vrai en FSF :

- OLLENDORF (134) rapporta, en 1963, l'histoire d'une jeune fille de 16 ans, ayant présenté un syndrome hémorragique sévère lors de plusieurs interventions et des troubles de la cicatrisation.

L'étude de la solubilité du caillot donna des réponses contradictoires : le caillot était tantôt soluble, tantôt insoluble dans l'urée 5 M ou l'acide monochloracétique à 1 %.

La variabilité de ce test, l'allongement considérable du temps de Howell et du temps de thrombine suggèrent qu'il s'agit d'une anomalie différente de celle que nous étudions ici. Le taux du fibrinogène n'est pas précisé.

- Dans les deux observations de HAMPTON (58-59-60), publiées en 1963, les manifestations hémorragiques avec troubles de la cicatrisation présentent tous les caractères de celles du déficit congénital en FSF qui fut mis en évidence dans les 2 cas.

Cependant, certaines particularités biologiques, fragilité capillaire, taux bas du fibrinogène, font supposer avec DUCKERT (39) que le FSF est présent, mais inactif sur une molécule de fibrinogène peut-être anormale.

Nous rapportons d'abord, sous forme de tableaux, les 29 observations de la littérature, avant d'en présenter les particularités.

Il est remarquable de constater que toutes ces publications n'ont fait que confirmer la description originale de DUCKERT (34) qui avait parfaitement analysé les données cliniques et biologiques permettant ainsi d'apporter un traitement efficace.

T A B L E A U I

OBSERVATIONS DE LA LITTÉ²-ATURE

AUTEURS Année de la publication	AGE lors du DIAGNOSTIC	SEXE	H é m o r r a g i e s					Troubles de la cicatri- sation	E v o l u t i o n
			Cutanées	Héma- tomes	Héma- crâniennes	Hémar- throses	Muqueuses	Localisations particulières	
DUCKERT (Suisse) 1960	N° 1 7 ans	M	+	+	+	+	0	0	Manifestations répétées et graves
	N° 2 (frère)	M	+	+	1 an	0	0	0	Décédé à 3 ans d'une hémorragie intra-crânienne (Autopsie)
	N° 3 (sœur)	F	+	+	3 ans	0	0	0	Porencéphalie après hémorragie intra-crânienne
	N° 4 (cousine)	F	+	+	?	0	0	0	?
IKKALA et NEVANLINNA (Finlande) 1962 (55)	2 ans	M	+	+	0	0	+	Hémorragies du coude droit avec paralysie minime transitoire du nerf radial	Manifestations fréquentes, mais peu alarmantes
	6 ans	M	+	+	5 ans	0	0	Hémorragie du lit de l'ongle du gros orteil	Décédée à 6 ans d'une hémorragie intra-crânienne post-traumatique probable (Pas d'autopsie).
MANDELLI TTAVIANI (Italie) 1963-1966 19-138-139	2 ans	F	+	+	0	0	+	Suintements importants lors de la sortie des dents de lait	Manifestations fréquentes et importantes
	Naissance	F	+	?	0	0	+	Morsure de la langue	A 2 ans, manifestations encore rares
ROSSO (France) 1963 93 - 151	14 mois	M	+	+	1 an	0		Hémorragies après paracanthèses	Hémorragies fréquentes lors de l'acquisition de la marche
	4 ans	M	+	+	0	0	+		Manifestations fréquentes peu alarmantes, ecchymoses lors de l'acquisition de la marche
IKKALA ALLYLÄ (Finlande) 1963-1964	32 ans	F	+	0	0	+	0	Avortements à répétition. Hémorragies intra-crâniennes	Aucune manifestation jusqu'à l'âge de 27 ans. Disparition de

RRY-DELAGE (Canada) 1965 (9)	12 ans	M	+	0	+	+	12ans	+	0	Hématomes intra-mus- culaires multiples. Otorragie après rubéole	0	Manifestations fréquentes ayant nécessité plusieurs transfusions.
RIS-RANEK (anemark) 1965 (4)	10 ans	M	+	+	+	+	6 a 1	+	+	Hémorragie importante après traumatisme d'une incisive	1 cicatrice rétractée Lenteur	Manifestations précoces fréquentes et graves. Conserve parésie faciale.
SKY (anemark) 1965 (117)	27 ans	M	+	+	+	0	0	0	+	Hémochorax. Hémopéri- toine. Epistaxis fréquentes.	0	Manifestations graves ayant nécessité 17 hospitalisations.
N° 2	4 ans	M	+	+	+	0	0	0	0	0	0	Hémorragies fréquentes, 4 hospitalisations.
N° 3	3 ans	M	+	+	0	0	0	0	0	0	0	Hématomes fréquents.
RENIS (anemark) 1965 (154)	24 ans	M	0	+	0	0	0	0	0	Hémorragies après intervention chirur- gicale. - Appendicectomie - Cure de hernie	Lenteur	Premières manifestations à 1f ans très espacées. Vie normale.
SCHER (Israël) 1965 (43)(50)	29 ans	F	+	+	+	0	0	0	+	H. lors des extrac- tions dentaires H. intra-péritonéales Hématurie 12 avortements	Lenteur	Manifestations sévères et répé- tées.
ATTEN (S.A.) 1967 (20)	3 ans	M	0	+	+	0	+	+	+	H. après circoncision effectuée au 3e jour	0	Nombreux hématomes après l'acqui- sition de la marche
UHASIN (S.A.) 1967 (16)(17)	5 ans	M	+	+	+	0	0	+	0	H. après circoncision (1er jour de la vie) Non transfusé.	0	Multiples hématomes post- traumatiques
SCHER (triche) 1968 (48)	14 ans	M	+	+	+	0	0	+	+	H. gencives (sortie dents de lait) H. lors cure hernie Epistaxis	Lenteur Lâchage suture	Manifestations répétées peu alar- mantes
DE-GILLY (France) 1968 (46)	5 ans	F	+	0	+	0	0	0	0	Fréquence et impor- tance des hématomes intra-musculaires	0	Manifestations à début précoce espacées et peu alarmantes

ZAHIR (U.S.A.) 1969	(151)	3 ans	F	+	+	+	0	0	0	Hémorragies d'appari- tion immédiate	0	0	Nombreuses plaies traumatiques ayant nécessité plusieurs hospi- talisations.
EGEBERG (Norvège) 1969 (-3)	N° 1	2 ans	F	+	+	+	0	0	0	H. après extraction dentaire	Lenteur	0	Manifestations espacées et peu alarmantes.
	N° 2	7 ans	F	+	+	0	0	0	+	H. après circoncision Saignement du lit de l'angle du gros orteil	0	0	Manifestations espacées et peu alarmantes.
GREENBERG (U.S.A.) 1969	(57 bis)	13 ans	M	+	+	+	0	+	0			0	Manifestations répétées et graves. 3 à 4 hospitalisations par an.
DE KIEWIET LORAND (U.S.A.) à publier	(115)	22 ans	F	?	?	?	?	?	?	Avortement par appa- rition d'un <u>anticoa-</u> <u>gulant</u>	?	?	Manifestations nombreuses et graves ayant nécessité un grand nombre de transfusions.
BSERVATION ERSONNELLE 1970	N° 1	3 jours	F	0	0	+	+	0	0		0	0	A 22 mois, encore aucune manifes- tation.
BSERVATION ERSONNELLE 1970	N° 2	8 mois	F	0	0	+	+	0	0		0	0	Ecchymoses des membres inférieurs lors de l'acquisition de la mar- che.

T A B L E A U I I

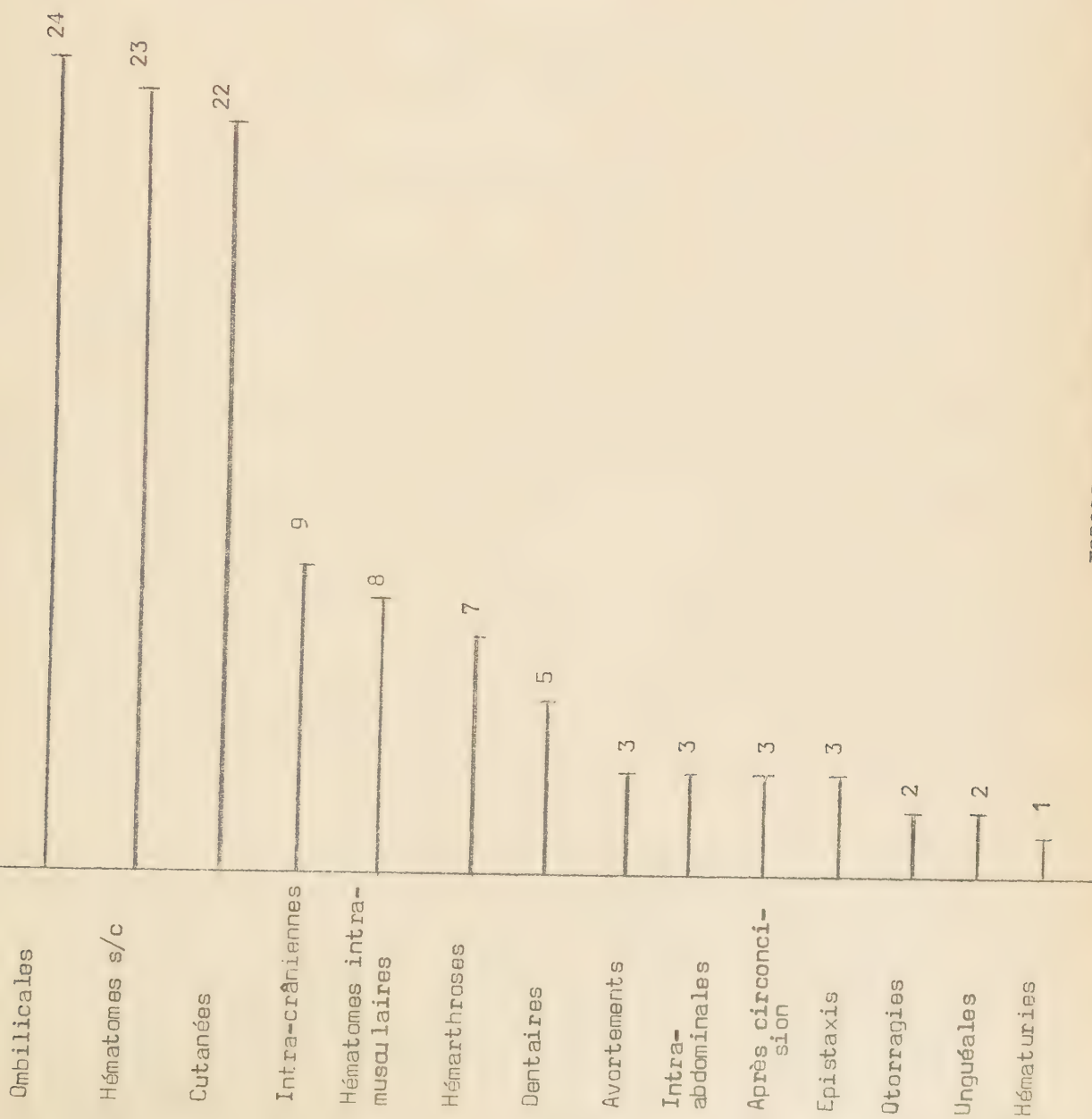
ÉTUDE FAMILIALE
DES OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

AUTEURS	CAS DECEDES PAR FAMILLE		AUTRES CAS FAMILIAUX MENTIONNES	NOMBRE DE CAS PAR FAMILLE	CONSANGUINITE	TAUX de FSF chez les PARENTS	
	M	F				PERE	MERE
DUCKERT (Suisse) (34-146-36-37)	2	2	4 décès par accident hémorragique : - grand oncle maternel (H. ombilicale), 14 j., - grand oncle maternel (H. cérébrale probable), 30 ans, - cousine (H. dentaire), 1 an, - cousine (hématome sous-dural).	8	+	50 %	50 %
IKKALA et MEVANLINNA (Finlande) (65)	1	-	1 frère atteint d'hémorragies sévères	2	0	100 %	100 %
MASSURE (Belgique) (120)	1	-	1 sœur transfusée à la naissance pour H. ombilicale, mais taux de FSF = normal.	1	0	100 %	100 %
MANDELLI et OTTAVIANI (Italie) (113-136-139)	-	2	(Néant)	2	+	Limites de la normale	Limites de la normale
JOSSO (France) (69-151)	1	-	(Néant)	1	0	Inconnu	50 %
IKKALA et RYLLYLÄ (Finlande) (64)	1	-	(Néant)	1	+	50 %	50 %
HARRY et DELAGE (Canada) (9)	-	1	(Néant)	1	+	Etude non faite	Etude non faite
MIRIS et RANEK (Danemark) (4)	1	-	1 frère décédé au 19ème jour d'une hémorragie intra-crânienne apparue au 3ème jour. (Néant)	2	0	50 %	50 %
OSOWSKY (Angleterre) (116-117-158)	1	-	1 frère décédé peu après la naissance. Autopsie : H. intra-crânienne. (Néant)	1	0	100 %	100 %
	1	-	(Néant)	2	0	50 %	100 %
	1	-	(Néant)	1	0	100 %	100 %
	1	-	(Néant)	1	0	diminué	100 %

1	-	(Néant)	1	?	Etude non faite
-	1	(Premier enfant normal)	1	+	Etude non faite
1	-	(Néant)	1	0	20 à 60 %
1	-	1 grand'tante décédée dans l'enfance par accident hémorragique.	2	?	48 %
1	-	1 soeur décédée à 2 ans après appendicectomie. H. ombilicale à la naissance.	2	+	62 %
-	1	(Néant)	1	0	50 %
-	1	(Néant) 5 hétérozygotes	1	+	25 %
-	1	(Néant)	1	0	46 à 59 %
-	1	1 frère décédé à 10 ans d'une hémorragie intra-crânienne.	2	0	46 à 59 %
-	1	(Néant)	1	?	57 %
1	-	Grand'mère maternelle : suture après extraction dentaire pour hémorragie. Taux du FSF modérément diminué.	1	?	Diminué
-	1	(Néant)	1	0	100 %
-	1	(Néant)	1	0	Etude non faite
16	13	10 (6 cas masculins) (4 cas féminins)			

Soit 39 cas répartis dans 25 familles.

D I S C U S S I O N



C A R A C T È R E S C L I N I Q U E S

I/ - LE SYNDROME HÉMORRAGIQUE.

1°) - La précocité du début est caractéristique.

Dans 86 % des cas, le premier symptôme est une hémorragie OMBILICALE. Celle-ci survient rarement le premier jour de la vie (120 - 116-4) ; elle coïncide le plus souvent avec la chute du cordon du 3ème au 10ème jour.

Cette hémorragie peut être très grave, puisqu'un enfant en est mort (36 - 37). Elle nécessite fréquemment une transfusion, voire même une suture (34).

Rares sont les malades qui n'ont pas présenté ce saignement. Parmi les 5 cas de la littérature, dont les nôtres, deux ont reçu une transfusion les premiers jours de la vie (20 - Obs. n° 1), un troisième présente une forme moins sévère puisque la première manifestation n'est apparue qu'à l'âge de 16 ans, lors d'une appendicectomie (154).

Les hémorragies survenant après CIRCONCISION (10 - 17 - 57 bis) peuvent également être révélatrices, lorsque l'intervention est pratiquée dès la naissance.

Il est significatif que, dans presque toutes les observations de la littérature, le diagnostic n'ait jamais été porté

précocement, du fait de la méconnaissance de ces manifestations.

Notre première observation montre qu'il est possible de déceler le déficit dès la période néo-natale. Certes, il existe chez le nouveau-né un abaissement physiologique du taux de F.S. se situant entre 50 et 76 % (moyenne 65 %) (17), mais cette diminution n'a aucune traduction clinique ; un taux plasmatique de 2 % est suffisant pour rendre le caillot stable (39).

D'ailleurs, les travaux de BOUHASIN (17), chez des enfants de quelques jours à 20 mois, montrent que ce fléchissement se corrige dès l'âge d'un mois et que le taux du FSF ne subit plus que des variations ne débordant pas les limites physiologiques. Comparée à celle de KUNZER et LUTGEMEIER (76), cette étude montre une normalisation plus rapide et ne met pas en évidence de nouveau abaissement au 9ème mois.

L'existence de manifestations hémorragiques néo-natales peut donc, contrairement aux notions classiques, révéler un certain nombre de diathèses congénitales de la coagulation (26) : Cette éventualité, possible mais rare (5 %) dans l'hémophilie, est très fréquente au cours de l'afibrinémie congénitale et dans le déficit en FSF. C'est dire que tout accident hémorragique survenant à cet âge de la vie, non expliqué par une thrombopénie ou un abaissement des éléments du complexe prothrombique, impose le dosage des facteurs antihémophiliques, du fibrinogène et l'étude de la solubilité du caillot.

De toute façon, le syndrome hémorragique se complète très rapidement dès l'apprentissage de la marche.

2°)- La survenue d'importantes hémorragies cutanées traumatiques ou post-opératoires est signalée dans 78.5 % des cas.

a - Des plaies minimes, le plus souvent par section la moindre égratignure entraînent un saignement prolongé :

- plaie du cuir chevelu ou de la face, le plus

vent (34),

- plaie de la lèvre supérieure ayant saigné pendant 3 jours (161),

- morsure de la langue (139),

- suintement intarissable du lit de l'ongle d'un gros orteil (120 - 57 bis).

b - Toute intervention chirurgicale, aussi anodine soit-elle, peut être suivie d'hémorragie grave :

- otorragie de quelques jours après chaque paracenthèse (69), notamment au cours d'une rubéole (9) ;

- incision d'hématome, aggravante lorsqu'elle n'est pas couverte par une transfusion ;

- suites opératoires de cure de hernie et d'appendicectomie compliquées par des hémorragies récidivantes au niveau de la cicatrice (154 - 48). Une fillette en est d'ailleurs décédée à l'âge de 2 ans (48).

3°) - Les hémorragies extériorisées des muqueuses sont plus rares (39 %).

a - Les plus fréquentes d'entre elles sont les hémorragies buccales d'origine dentaire (18 %) :

- non seulement après extraction (43 - 49),

- mais également lors de la sortie des premières dents (139 - 49),

- et surtout après traumatisme (4). La soeur d'une malade de DUCKERT (37) est morte à l'âge d'un an après s'être brisé une incisive.

b - Beaucoup plus rares sont les épistaxis, parfois sévères (116 - 20 - 48).

c - Les hématuries sont exceptionnelles (48).

d - Quant aux hémorragies digestives, elles n'ont jamais été mentionnées.

Dans notre deuxième observation, il a été noté un meloena, mais il faut savoir qu'au cours des altérations encéphaliques graves on a déjà signalé hématomèse et meloena qu'on a pu attribuer, dans certains cas, à un ulcus aigu du duodénum.

e - Les femmes en période d'activité génitale ont des règles d'abondance et de durée normale, mais il semble que l'absence de FSF rende impossible la conduite d'une grossesse à terme.

En effet, les 3 femmes adultes de la série ont toutes présenté des avortements inexpliqués tant sur le plan général que sur le plan gynécologique :

- La première, âgée de 32 ans (64), a été hospitalisée à plusieurs reprises pour avortements compliqués d'hémorragies sévères ayant nécessité de multiples transfusions. Cette malade a subi une hystérectomie avec ablation des annexes avant que le diagnostic n'ait pu être porté.

- Chez la seconde, âgée de 29 ans (49 - 50), 12 grossesses furent interrompues à un stade variable du développement foetal : 10 se sont terminées par un avortement spontané avec hémorragies graves, les 2 autres par l'accouchement d'un enfant mort-né. Depuis, le déficit en FSF a pu être mis en évidence. Des transfusions, répétées régulièrement, ont permis un déroulement normal de la dernière grossesse et la mise au monde par césarienne d'un enfant par ailleurs sain.

- Enfin, chez la troisième (115), âgée de 22 ans le diagnostic était connu lorsque survint la première grossesse en Octobre 1966. Trois mois plus tard, survint une menace d'avortement. Ayant pris connaissance de la publication précédente parue dans l'intervalle, les auteurs purent tenter une thérapeutique supplétive par transfusion. L'effet immédiat fut favorable, malheureusement de courte durée, car l'apparition d'un anticorps spécifique du FSF contraignit à suspendre les transfusions et l'avortement se produisit les jours suivants.

Ces 3 observations suggèrent que le FSF doit avoir un rôle protecteur contre les hémorragies lors du développement normal du placenta. En effet, JAVERT (66) a montré que, lors de chaque grossesse normale, il y avait formation de microhémorragies décíduales liées à l'étirement et à la rupture de veines, l'envahissement de ces lacs sanguins par des trophoblastes permettant une croissance concentrique du placenta. Normalement, la formation d'un caillot solide limite l'hémorragie et prévient les complications.

Le FSF semblerait avoir un rôle spécifique, puisque d'autres troubles graves de la coagulation ne s'accompagnent pas d'avortements.

La diminution physiologique du taux de FSF pendant la grossesse, 50 % à terme, constatée par COOPLAND (25), ne fournit aucune explication à ce phénomène.

La survenue de tels avortements s'accompagnant de saignements graves, chez une jeune femme ayant un passé hémorragique, doit faire pratiquer un bilan de l'hémostase et en particulier une étude de la solubilité du caillot.

4°) - Les hémorragies non extériorisées, intra-tissulaires, sont très fréquentes et certaines sont d'une particulière gravité du fait de leur localisation.

a - Des ecchymoses multiples, des hématomes sous-cutanés, céphaliques le plus souvent, surviennent au moindre traumatisme et s'observent dans 82 % des cas.

b - Les hématomes intra-musculaires (28,5 %) ne surviennent qu'après des traumatismes violents. Lorsqu'ils sont importants, ils peuvent être responsables de compressions nerveuses et de rétractions musculaires, le plus souvent transitoires, lorsqu'elles sont correctement traitées :

- parésie radiale après hématome du coude (64) ;

- griffe de la main après hématome des fléchisseurs de l'avant-bras (116)(158) ;

- C'est la fréquence et l'importance de ces hématomes, assez particulières à cette observation, qui ont amené à préciser le diagnostic chez la malade de FAVRE-GILLY (46) : hématome du triceps sural droit avec équinisme secondaire du pied, hématome du grand fessier, hématome des ischio-jambiers avec flexum du genou droit, hématome du quadriceps gauche ont tous été résolutifs sans séquelles.

c - Les hémarthroses sont relativement fréquentes (25 %), mais surtout elles n'ont pas le pronostic défavorable de celles des hémophiles. En général discrètes, peu récidivantes, n'atteignant qu'une ou deux articulations, elles ne laissent pas de séquelles, même lorsqu'elles se répètent, comme chez le malade de AMRIS (4). Secondaires à des traumatismes, surtout localisées aux genoux (6 fois) et aux chevilles (2 fois), elles peuvent atteindre le poignet (4) ou la hanche (16)(17).

d - Les hémorragies intra-abdominales sont exceptionnelles et probablement d'origine génitale chez deux femmes :

- Chez la première (64), les hémorragies, sévères sont toujours apparues au moment des menstruations et ne se sont pas reproduites après ablation de l'utérus et de ses annexes.

- L'autre fut hospitalisée à 4 reprises pour hématome du Douglas responsable de troubles de compression, urinaire et nerveuse, transitoires (49)(50).

Cependant, l'origine d'un hémopéritoine, découvert lors d'une laparotomie pour suspicion d'appendicite, ne fut jamais retrouvée chez un jeune malade de LOSOWSKY (116)(158).

e - Quant à l'hémothorax, il est encore plus exceptionnel (116).

f - Les hémorragies intra-crâniennes, méningées ou

cérébro-méningées, surviennent dans 30 % des cas et constituent une complication redoutable puisque , sur les 14 dénombrées, 7 ont été mortelles.

C'est dans la première et la seconde enfance que les malades sont particulièrement exposés, puisque plus de 90 % de ces hémorragies surviennent pendant cette période avec une prédilection pour les premières années de la vie correspondant à l'acquisition de la marche.

Age de survenue	Nombre de cas
Période néonatale	3
8 mois à 6 ans	6
7 ans à 12 ans	4
30 ans	1

Ces hémorragies, comme toutes celles rencontrées dans cette affection, sont provoquées par des traumatismes divers, voire instrumentaux. En effet, il est probable que l'hémiplégie constatée après ponction de la fontanelle, chez le premier malade de JOSSO (69), a été provoquée par un hématome intra-crânien aggravant l'hémorragie méningée préexistante.

Il n'y a pas de corrélation entre l'importance du traumatisme et la gravité de l'hémorragie, puisqu'un enfant est décédé à l'âge de 10 ans d'une hémorragie cérébro-méningée secondaire à un traumatisme minime (43) ; celui-ci risque d'autant plus de passer inaperçu que ces hémorragies sont toujours retardées.

Il est remarquable de constater que la famille décrite par DUCKERT (34 - 36 - 37) a été particulièrement touchée par cette complication, puisque, sur 8 sujets atteints, 5 ont présenté une hémorragie intra-crânienne et 3 en sont morts :

- un garçon a été trépané à l'âge d'un an ;
- son frère cadet est décédé à 3 ans et l'hémor-

ragie a été confirmée par autopsie ;

- une soeur a été atteinte au même âge et conserve une porencéphalie ;

- une cousine est décédée après une trépanation exploratrice ;

- un grand oncle maternel est probablement mort pour la même raison à l'âge de 30 ans.

La thérapeutique substitutive, justifiée par un diagnostic précoce, permet peut-être d'améliorer le pronostic. En effet, malgré un tableau clinique parfois alarmant, les 7 survivants dont 5 ont été transfusés ont pratiquement tous guéri, sans séquelles neurologiques, après un recul de quelques mois :

- L'hémiplégie du malade de JOSSO a totalement régressé sans traitement (69).

- Chez le malade de BARRY (9) qui est resté 5 jours dans le coma, l'amélioration clinique ne survint qu'après transfusion de plasma et fut très progressive, comme dans notre deuxième observation. L'hémi-parésie s'est estompée en deux mois, l'aphasie a mis plus longtemps à disparaître. Aujourd'hui, l'enfant parle et comprend normalement.

- Il en est de même pour l'enfant d'AMRIS (4) qui, trépané sous transfusion, est resté 7 jours dans le coma. Au réveil, il présentait une hémi-parésie droite avec aphasie complète. Actuellement, son développement intellectuel est normal, mais il conserve une légère parésie faciale.

- Notre premier malade qui a été transfusé précocement présentait un état neurologique normal à sa sortie au 15ème jour de la vie. La marche fut acquise à 11 mois.

La survenue de cette complication pendant la période néonatale n'est pas exceptionnelle, puisqu'elle a été relevée 3 fois (9)(116) (Obs. n° 1) et semble toujours apparaître au 3ème jour de la vie.

La naissance, même normale, représentant pour l'individu le premier traumatisme auquel il est soumis, il paraît surprenant que le déficit en FSF n'entraîne pas plus fréquemment ce type d'accident.

Un certain nombre de cas passent probablement inaperçus, car le déficit n'est pas détecté par les tests standards de l'hémostase.

A notre avis, toute hémorragie méningée du nouveau-né, non expliquée par des manœuvres obstétricales, une souffrance néonatale ou une prématurité, impose, comme dans toute hémorragie néonatale, l'étude systématique de la solubilité du caillot si les autres facteurs de l'hémostase sont normaux.

On peut d'ailleurs adopter la même attitude devant toute hémorragie intra-crânienne isolée de l'enfance. C'est ainsi que fut découverte notre deuxième malade, dans un Service de neurologie infantile où l'examen de l'hémostase comprend systématiquement une étude de la solubilité du caillot.

5°)- Toutes ces hémorragies, qu'elles soient extériorisées ou non, sont remarquables par leurs caractères provoqué et retardé, prolongé et récidivant. En effet :

a - Elles sont provoquées par les traumatismes les plus minimes qui peuvent devenir la cause de saignements graves. Très rarement, les malades souffrent d'hémorragies spontanées et l'on peut se demander si, dans ces cas, le traumatisme mineur n'est pas passé inaperçu, d'autant que ces hémorragies sont

b - toujours retardées de 24 à 48 heures, avec des extrêmes de la 12ème à la 72ème heure. Une seule exception à cette règle a été relevée chez la malade de ZAHIR (161) dont les hémorragies, qui présentent les caractères habituels à cette affection, surviennent d'emblée et se prolongent indéfiniment. En effet:

c - Ces hémorragies sont prolongées pendant plusieurs

jours, voire plusieurs semaines, en l'absence de toute transfusion et ceci malgré compression et suture :

- tels le malade de BARRY (9) qui a saigné pendant trois semaines après la chute du cordon ;

- le malade de GREENBERG (57 bis), hospitalisé à plusieurs reprises pour hémorragie intarissable.

La résorption des hématomes est retardée et dure plusieurs semaines (48).

d - Ce caractère prolongé est encore accentué par la reprise intermittente du saignement : tel le malade de DUCKERT (34) qui, en l'absence de transfusion, a saigné pendant des mois de façon discontinue.

II/ - LES TROUBLES DE LA CICATRISATION.

Les anomalies de la cicatrisation, relevées par DUCKERT dans toutes ses observations, n'ont été retrouvées que dans 6 cas sur 25 et d'une manière plus modeste.

En effet, chez le premier malade de DUCKERT (34) qui ne fut jamais transfusé avant la mise en évidence du déficit à l'âge de 4 ans, la cicatrisation fut nettement pathologique, car :

- considérablement retardée par des saignements intarissables en particulier au niveau du front ;

- anormalement lente, lorsqu'elle avait débuté, se prolongeant plusieurs semaines ;

- qualitativement anormale, produisant un tissu pauvre en granulations aboutissant à la formation de cicatrices larges, irrégulières et rétractées.

Ce trouble qualitatif de la cicatrisation ne fut plus jamais signalé, sauf de façon transitoire, chez le malade d'AMRIS (4) q

présente une seule cicatrice rétractée et légèrement chéloïde au niveau du cou.

La seule anomalie relevée dans les 6 cas mentionnés (Voir Tableau I, p. 37) est une lenteur anormale de la cicatrisation n'apparaissant que lorsque le saignement est prolongé.

Il semble qu'on puisse expliquer la rareté de ce trouble par le fait que tous les autres malades qui n'ont pas présenté cette anomalie ont été transfusés précocement ou ont reçu localement, après parage de la plaie, une préparation riche en FSF, fibrine par exemple, utilisée par MASURE (120).

Ce rôle du FSF dans la croissance des fibroblastes a été mis en évidence par BECK, dans les cultures de fibroblastes in vitro. Il est évident que le FSF est indispensable à leur développement normal. Nous y reviendrons au chapitre de la physiologie, page 89.

EVOLUTION ET PROGNOSTIC

L'âge auquel la maladie est diagnostiquée est variable. On s'aperçoit, à la lecture du tableau ci-dessous, que deux tiers des cas ont été découverts avant l'âge de 6 ans, ceci étant probablement expliqué par la plus grande fréquence des chutes à cet âge de la vie.

Déficit et âge du diagnostic

Age en années	Nombre de cas
0 à 6	18
7 à 12	4
13 à 22	3
23 à 32	4

L'évolution ultérieure est difficilement prévisible. Il existe tous les intermédiaires entre les formes graves, comme celle présentée par le premier malade de DUCKERT (34) (hémorragie ombilicale, hématome sous-dural, hématomes sous-cutanés, plaies multiples saignant pendant des semaines) et la forme plus bénigne de la malade d'IKKALA (64) qui, après une hémorragie néo-natale, n'a plus saigné jusqu'à l'âge de 27 ans.

Schématiquement, nous pouvons isoler :

- des formes graves, où la vie et l'activité des malades sont profondément perturbées par la répétition des hémorragies ;
- des formes moyennes, à début précoce, mais dont les manifestations espacées, peu alarmantes, sont compatibles avec une vie tout à fait normale ;
- des formes très frustes, où les saignements sont rares ou tardivement révélés (64)(154), ce qui risque de les faire méconnaître.

Toutes ces formes sont réunies par le danger commun d'hémorragies intra-crâniennes qui menacent ces malades pendant toute leur vie et auxquelles sont particulièrement exposés les enfants puisque, nous l'avons vu, 90 % surviennent dans la première et la seconde enfance.

Il semble que la fréquence des accidents hémorragiques soit grossièrement égale pour tous les membres d'une même famille (exemple DUCKERT (37)) et diffère d'une famille à l'autre.

La gravité et la répétition des hémorragies sont-elles fonction de l'importance du déficit en FSF ? Le problème est posé mais il faut noter que, dans tous les cas de déficit congénital, le taux de FSF est compris entre 0 et 1 %. La mise au point de méthodes basées sur l'activité enzymatique du FSF et utilisant un autre substrat que le fibrinogène va peut-être permettre d'établir une différence entre ces deux pourcentages. Car, s'il suffit d'une quantité aussi minime que 2 % pour assurer une hémostase normale il n'est peut-être pas indifférent d'avoir un taux de FSF de 0 ou 1 %.

Les malades sont encore menacés par un double risque :

- Le risque obstétrical, qui menace toute femme enceinte atteinte de déficit congénital en FSF, avec impossibilité de mener une grossesse à terme en l'absence de thérapeutique substitutive prolongée pendant 9 mois.
- Le risque de voir survenir un anticoagulant qui est réel, comme en témoigne l'observation suivante qui est la première

cas d'anticorps anti-FSF publié (LORAND (115)) :

Il s'agit d'une jeune Cubaine de 22 ans qui a présenté, après des traumatismes minimes, de nombreux épisodes hémorragiques, sévères, ayant nécessité des transfusions répétées.

Le diagnostic fut porté en Septembre 1966 sur les tests de solubilité du caillot dans l'urée 5 M et l'acide acétique à 2 %. L'évaluation quantitative du déficit par la méthode d'incorporation d'une amine fluorescente, la monodansylcadavérine, révéla un taux nul de FSF (115). Les parents furent trouvés hétérozygotes pour la tare.

En Octobre 1966, une première grossesse fut décelée et le 15 Décembre la malade fut hospitalisée pour menace d'avortement. Elle reçut un litre de plasma frais les 18 et 19 Décembre et les hémorragies cessèrent. L'effet de la transfusion fut suivi sur des prélèvements journaliers par la mesure de l'activité FSF selon la nouvelle méthode de LORAND (115), et l'on eut la surprise de constater les résultats suivants :

- le 18 = 7 u/ml

- le 19 = 9 u/ml

- le 23, déclin rapide jusqu'à un taux nul le 26 Décembre (20 unités par ml de plasma, représentant une activité FSF de 100 %).

Le 30 Décembre, les hémorragies reparurent et une 3ème transfusion d'un litre de plasma frais contenant 24 u/ml fut totalement inefficace, le taux d'activité FSF après transfusion étant nul. Les transfusions, inutiles, furent arrêtées et l'avortement se produisit les jours suivants sans autre complication.

La chute anormalement rapide du taux d'activité FSF après deux transfusions importantes, l'inefficacité totale de la troisième, contrastant avec l'effet habituellement durable de cette thérapeutique (environ 3 semaines), firent suspecter l'apparition, dans le plasma de cette malade, d'un inhibiteur spécifique acquis.

Cet anticoagulant fut mis en évidence en immunodiffusion avec un FSF purifié et un échantillon de plasma prélevé le 30 Décem-

bre, alors que cette recherche pratiquée en Septembre de la même année avait été négative. Le pouvoir neutralisant de l'inhibiteur fut évalué à 85 %.

LORAND (115) et ses collaborateurs pensent que cet inhibiteur est un anticorps neutralisant spécifiquement dirigé contre la forme non active du FSF, et qu'il est totalement différent du type de celui décrit par LEWIS (80), chez un homme de 78 ans, traité pendant plusieurs années à l'INH, décédé d'un syndrome hémorragique grave. Il semble, dans ce cas (LORAND (114)), qu'un métabolite anormal de l'hydrazide de l'acide nicotinique (112) se soit combiné à une macromolécule pour donner naissance à un inhibiteur compétitif de la fibrine vis-à-vis du FSF auquel il sert de substrat.

Deux hypothèses peuvent expliquer la survenue de l'anticoagulant (115) :

- possibilité d'une immunisation maternelle par le sang du foetus ;
- beaucoup plus vraisemblable est le développement d'anticorps au cours de transfusions antérieures, la dernière apportant l'antigène.

Il paraît donc évident que les sujets les plus exposés à dernier risque sont ceux dont la gravité des hémorragies nécessite de multiples transfusions. Il ne faut cependant pas être trop pessimiste, car un tel anticoagulant n'a été signalé qu'une seule fois à ce jour.

C A R A C T È R E S G É N É T I Q U E S

Avec nos observations et celles relevées dans la littérature, le nombre de cas s'élève à 29. A ces cas décrits, s'ajoutent 10 cas mentionnés dans les familles de certains malades. Ce qui correspond à un total de 39 cas répartis dans 25 familles. En réalité, ce total est nettement supérieur, car de nombreux cas ne sont pas encore publiés. DUCKERT (41) estime le chiffre total à plus de 60 cas.

(Voir Etude familiale, Tableaux I et II, p. 37 et 41.

L'existence de publications provenant de différentes parties du monde semble montrer qu'il s'agit d'une tare ubiquitaire.

Cliniquement, l'atteinte des deux sexes, l'absence de manifestations hémorragiques chez les parents, l'important degré de consanguinité plaident en faveur d'une maladie génétique, transmise sur le mode récessif autosomique (28 - 39 - 62), comme en témoignent les arbres généalogiques suivants, empruntés à ZAHIR (161), EGEBERG cas n° 1 (43) et BRITTEN (20).

Ces données ont reçu confirmation par le dosage du FSF chez les parents, qui montre habituellement un taux intermédiaire (aux environs de 50 %) témoignant de leur hétérozygotie. (Cf. Tableau II) (117).

Néanmoins, il faut souligner que dans quelques rares cas (au nombre de 6), le dosage s'est avéré normal. Comment peut-on interpréter ce fait ?

- On ne peut retenir l'hypothèse d'une mutation, car parfois deux enfants sont atteints dans la même fratrie (65)(139).

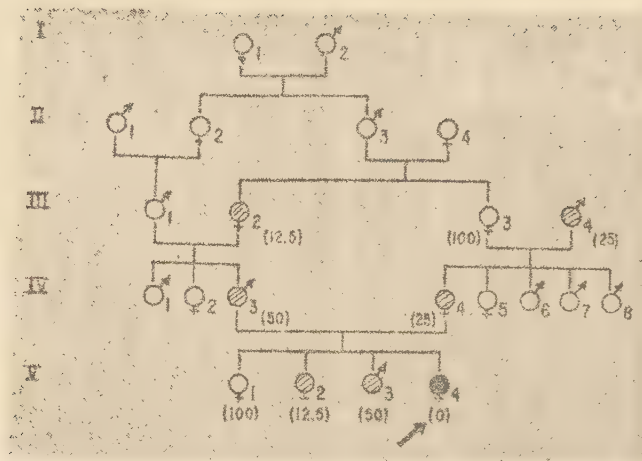
- S'agit-il d'une pénétrance variable de la tare ou de formes biochimiquement différentes d'une même tare de la coagulation. La réponse à la question ne sera fournie que le jour où le facteur aura été complètement isolé chimiquement.

Dans la série actuelle des 39 cas publiés ou cités, on peut noter une certaine prédominance masculine, 22 garçons contre 17 filles.

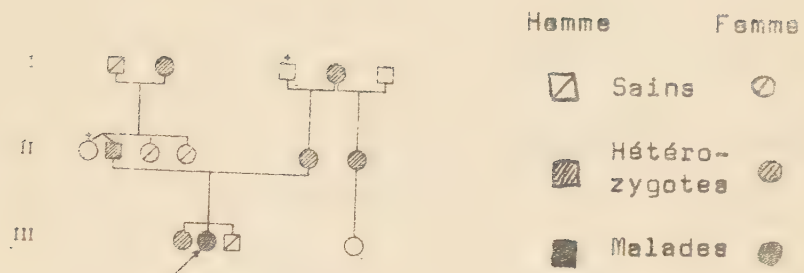
Cette constatation a incité plusieurs auteurs, dont HAMPT (141) et RATNOFF (143), à émettre l'hypothèse que la transmission pouvait se faire selon deux modes :

- l'un récessif autosomique,
- l'autre récessif lié au sexe dans les familles où seuls les garçons sont atteints.

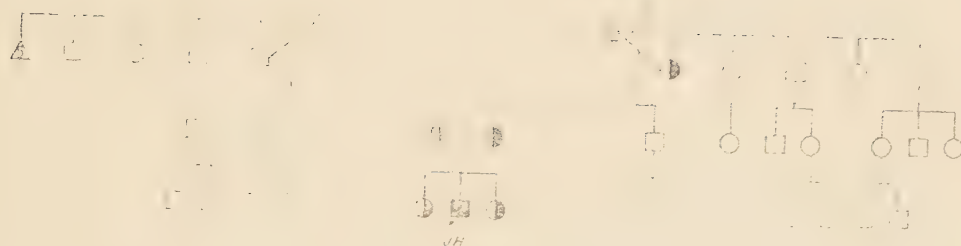
Il nous paraît que cette série est trop restreinte pour qu'on soit autorisé à parler de prédominance masculine.



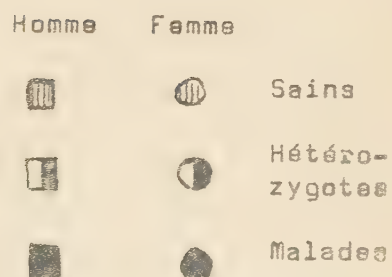
ZAHIR (161)



EGEBERG (Cas N° 1) (43)



BRITTEN (20)



T R A I T E M E N T

Le FSF non activé est un facteur relativement stable. On le trouve dans (71)(72) :

- le sang complet frais ou conservé (100 %),
- le plasma frais ou conservé (100 %),
- le plasma lyophyllisé immédiatement après collecte, frais ou conservé (50 %),
- la fraction I de Cohn (100 à 200 %),
- les plaquettes fraîches, en très grande concentration, mais ce n'est pas un moyen pratique de transfusion.

On pourra utiliser l'un quelconque de ces solutés, en sachant :

- que le sang complet est de rigueur s'il y a spoliation sanguine importante ;
- que les plaquettes pourraient être un matériel intéressant dans la mesure où l'on veut apporter une grande concentration de FSF sous un faible volume, pour neutraliser un inhibiteur, par exemple. Mais elles n'ont jamais été utilisées et ont par elles-mêmes un fort pouvoir antigénique ;
- que l'utilisation de la fraction I de Cohn ne paraît pas très logique pour JOSSO (71), dans cette affection, car elle apporte en grande quantité le substrat du facteur manquant ;
- qu'en dehors d'indications particulières le plasma frais ou conservé est le meilleur soluté.

De faibles quantités peuvent être transfusées, car le FSF a

une action hémostatique pour de très basses concentrations :

- moins de 10 % suffit pour assurer une hémostase complète ;

- 2 % permet de contrôler une hémorragie (DUCKERT (39) (38)).

Toutefois, ces pourcentages sont nettement insuffisants pour normaliser le thrombo-élastogramme. Il faut donc une quantité importante pour assurer une hémostase physiologique.

La correction observée semble bien proportionnelle au rapport entre la quantité de FSF injectée et le volume plasmatique du receveur. La décroissance obtenue après l'injection est fonction de la diffusion initiale hors de l'espace vasculaire (sensiblement comparable pour toutes les protéines) et la demi-vie propre du FSF (72). Celle-ci est relativement longue de 4 à 7 jours ((4), (17) (20), (36), (48), (64), (69), (139), (154), (158)).

On peut donc proposer deux méthodes :

- soit une tentative de correction permanente, comme l'a réalisée certains auteurs, calculant le rythme des injections en fonction de la demi-vie du facteur :

MANDELLI (139) : 50 ml tous les 19 jours.

BRITTEN (20) : 15 ml/kg de plasma frais toutes les 5 à 6 semaines.

FISHER (50) : 10 % de la masse sanguine de plasma tous les 10 jours.

- soit se contenter de corriger le trouble lors des traumatismes, et ce d'autant que l'intervalle libre, de 24 heures minimum, avant l'apparition des hémorragies, permet d'assurer le traitement sans risque.

Mais la discussion doit s'établir en fonction des deux données suivantes :

- risque de voir apparaître un anticoagulant circulant. BRITTEN (20) n'en a pas constaté après 17 mois de traitement continu.

- risque de voir se produire un saignement cérébro-méningé.

Si l'on se souvient que ce risque est maximum à la période néo-natale et au moment de l'apprentissage de la marche, on peut proposer le schéma suivant :

- Etude systématique, dans les heures qui suivent la naissance, de la solubilité du caillot, chez tout nouveau-né dont un membre de la famille est porteur de l'affection. En cas de déficit congénital, transfusion systématique.
- Traitement prophylactique continu, en particulier pendant l'apprentissage de la marche, si les hémorragies sont répétées et graves. Indications très limitées.
- Dans la majorité des cas, surveillance très attentive des jeunes enfants, pour permettre la mise en route d'un traitement rapide en cas de traumatisme, en particulier céphalique.

Toute manoeuvre instrumentale, toute intervention chirurgicale, si minimes soient-elles (extraction dentaire, paracenthèse, ...) sont possibles, à condition de les effectuer sous couvert de transfusion. Un malade de LOSOWSKY (158) a saigné après extraction dentaire, malgré une transfusion dont le volume avait été insuffisant (25 ml pour un adulte).

Chez la femme enceinte, l'avortement étant la règle, il n'y a d'autre possibilité que celle de recourir aux transfusions répétées pendant la durée de la gestation. FISHER (49-50) permit à sa malade de mener une grossesse à terme, après 12 avortements, en lui perfusant 300 ml de plasma tous les 10 jours jusqu'au 9ème mois, 600 ml la veille de l'accouchement, 1 litre de sang frais pendant la césarienne et 300 ml de plasma 8 jours après.

Enfin, on n'omettra pas, lorsque le diagnostic est posé dans l'enfance, de bien exposer aux parents les risques encourus et l'attitude à adopter en cas de traumatisme. Une carte spéciale mentionnant le diagnostic et la thérapeutique devrait leur être obligatoirement remise.

E T U D E B I D L J C I Q U E

MISE EN EVIDENCE DU DEFICIT EN F S F

Les tests de laboratoire qui permettent de déceler un tel déficit reposent sur l'étude qualitative du caillot de fibrine. Ils comportent :

- un élément d'orientation : l'hémostase standard est toujours normale ;
- deux tests très simples :
 - . l'étude de la solubilité du caillot,
 - . le thrombo-élastogramme.

I - L'ÉTUDE DE L'HÉMOSTASE STANDARD

s'est toujours révélée sensiblement normale en dehors d'un effritement du caillot.

1°- En particulier l'hémostase primaire.

- Les plaquettes sont morphologiquement et numériquement normales, ainsi que leurs propriétés d'adhésivité et d'agrégabilité.
- De même, le temps de saignement et la résistance capillaire.
- La rétraction du caillot est rapide, mais il a été noté, dans 10 observations sur 28 et en particulier à deux reprises chez notre 2e malade, une friabilité, un effritement anormal du caillot qui laisse sédimenter de nombreux globules rouges.

Ce phénomène est comparable à celui qu'on observe lorsque le taux du fibrinogène est très bas. Il paraît vraisemblable qu'il résulte de la faible résistance mécanique du réseau de fibrine soumis à la rétraction plaquettaire.

2°- La coagulation proprement dite.

- La coagulation globale a toujours été normale dans les 18 cas où sa valeur a été précisée :

- . temps de coagulation,
- . temps de Howell,
- . test de tolérance à l'héparine.

- De même, la formation de prothrombinase :

- . exogène :
 - temps de Quick,
 - dosage différentiel de la prothrombine et de ses cofacteurs,
- . ou endogène :
 - test de consommation de la prothrombine,
 - temps de céphaline, sauf chez le malade d'EGEBERG (43), où il s'est révélé court lors des épisodes hémorragiques aigus,
 - dosage spécifique des facteurs plasmatiques.

- La fibrinoformation :

. Le taux de fibrinogène a toujours été normal et compris entre 2 g et 5,50 g o/oo.

. Le temps de thrombine n'explore que les deux premiers stades de la fibrinoformation. Il est donc logique qu'il soit normal. On ne s'explique pas très bien son allongement, dans le cas de GREENBERG (57 bis) et dans notre première observation.

Dans cette étude standard de l'hémostase, le dernier temps de la fibrinoformation, la stabilisation de la fibrine, n'est pas étudié. Cela implique donc :

- que l'on ne doit pas se contenter du résultat normal des tests standards ;
- que toute étude complète de l'hémostase doit comporter une étude de la solubilité du caillot qui explore le dernier temps de la fibrinoformation (Voir Physiologie, page 89).

3°- L'activité fibrinolytique,
enfin, testée par différentes méthodes, s'est toujours révélée normale.

II - Le test le plus simple et le plus couramment utilisé pour mettre en évidence le déficit en FSF est
L'ETUDE DE LA SOLUBILITE DU CAILLOT.

1°- Le principe de ce test repose sur la définition même de l'activité du FSF donnée par LAKI (77) :

- Le caillot plasmatique normal est insoluble dans tous les milieux susceptibles de rompre les liaisons hydrogènes.
- L'absence du FSF rend le caillot soluble dans ces mêmes milieux.

Les milieux répondant à cette définition sont très variés :

- Solutions concentrées d'urée,
- Solutions acides diluées,
- Certains détergents.

2°- Dans la pratique : le test consiste à observer la redissolution d'un plasma oxalaté, recalcifié, immergé dans l'une des 2 solutions les plus couramment utilisées :

- Solution concentrée d'urée 5 M ou 8 M (77),

- Acides faibles :

- . monochloracétique à 1 % (AMC) (88),
- . acétique (85)(86).

3°- Les différentes techniques proposées sont assez voisines les unes des autres.

Le test initial, décrit par LOEWY et EDSALL (81) et utilisé par FISHER (50), consiste à recalcifier, par 0,1 ml de Cl_2Ca M/20, 0,2 ml de plasma oxalaté. Après incubation de 30 minutes à 37°, à plonger le caillot, décollé doucement en tournant le tube, dans 3 ml d'urée 5 M. A laisser reposer le tube à la température de la pièce, pendant 24 heures, en vérifiant la dissolution éventuelle du caillot.

Ce test modifié par LUSCHER a été utilisé par DUCKERT (34). MANDELLI (119) et LOSOWSKY (116) y ont apporté de petites modifications qui portent sur les proportions du plasma et de la solution calcique ou sur la concentration de celle-ci.

D'autres auteurs, dont JOSSO (69), ont ajouté une solution tampon.

4°- Résultat : Dans tous les cas de déficit congénital en FSF, on obtient une redissolution totale du caillot,

- en moins de 4 heures dans l'urée,
- en moins de 50 minutes dans l'AMC.

5°- Toutefois, cette méthode est peu sensible. Si la moyenne, pour un plasma normal, est estimée à 100 % de facteur, ce test ne permet de dépister que les déficits majeurs inférieurs à 1 %.

La concentration de FSF nécessaire pour rendre insolubles les caillots dans les acides faibles apparaît comme étant légèrement plus élevée que dans l'urée. Il est donc évident que le test doit être effectué dans des conditions rigoureusement définies pour que les résultats soient comparables entre eux.

6°- Cette méthode a, en outre, des limites, car toute anomalie susceptible de rendre imparfaite la structure du caillot peut entraîner une solubilité anormale :

- protéolyse partielle du fibrinogène,
- fibrinogène anormal.

Dans tous les cas où l'on soupçonne l'existence d'une fibrinolyse, le sang doit être prélevé sur citrate de sodium et sur une solution d'inhibiteur de la fibrinolyse, acide ϵ -amino-caproïque ou mieux inhibiteur de KUNITZ (0,1 ml d'une solution à 200.000 u/ml pour 10 ml de sang). Cette addition a pour but d'éviter une fibrinolyse in vitro susceptible de fausser les résultats.

III - LES MODIFICATIONS DU THROMBO-ÉLASTOGRAMME SONT AUSSI SIGNIFICATIVES.

Les modifications très particulières du tracé, observées par DUCKERT (34), lors de l'étude de son cas princeps, furent retrouvées dans toutes les observations où fut pratiqué ce test (46), (48), (69), (120), (139), (obs. n° 2).

En l'absence de FSF, on constate :

- une diminution de l'amplitude maximum (am),
- un rapprochement anormalement prononcé des deux branches du diagramme.

L'amplitude maximum, étant sous la dépendance de 3 facteurs, FSF, plaquettes normales et fibrinogène, son interprétation précise nécessite la mesure simultanée des 2 autres facteurs, qui dans le déficit étudié sont normaux.

Si cette réduction de am est souvent nette dès le départ sur sang complet (22 mm, JOSSO (69)), elle l'est plus encore sur plasma oxalaté ou citraté et surtout sur plasma déplaqueté où elle peut atteindre des valeurs quasi nulles comme dans l'afibrinémie (1 mm, MANDELLI (139)).

Valeurs normales de am	
Sang complet	47 à 60 mm
Plasma riche en plaquettes	60 à 70 mm
Plasma pauvre en plaquettes	18 à 24 mm

D'autre part, il ne faut pas se contenter d'un tracé enregistré sur 2 heures, mais exiger un tracé sur 24 heures. En effet, l'am peut être normale au départ et décroître rapidement de la 2ème à la 12ème heure, pour atteindre des chiffres pathologiques (FAVRE-GILLY (46)).

Le thrombo-élastogramme et l'étude de la solubilité du caillot, très faciles à exécuter au laboratoire, doivent donc permettre de dépister un déficit en FSF, à condition de les faire entrer dans la pratique courante.

Cependant, ces deux tests n'explorent pas les mêmes choses (39) :

- Les tests de solubilité mesurent le taux minimum de FSF nécessaire pour la formation d'un caillot ne se dissolvant pas complètement dans les conditions standards, mais ne mesurent pas le taux de stabilisation maximum.
- Le thrombo-élastogramme, par contre, est témoin des deux phénomènes.

Il apparaît que la résistance mécanique du réseau de fibrine constitue un index beaucoup plus sensible au taux de FSF que sa solubilité : alors qu'un taux de 2 % par rapport à la normale suffit pour insolubiliser le caillot, il faut un taux voisin de 80 % pour que le thrombo-élastogramme soit normal (JOSSO (69)).

M É T H O D E S D E D O S A G E

I - PURIFICATION DU FSF ET DU FIBRINOGENE.

1°)- La purification du FSF est extrêmement difficile du fait de son affinité pour le fibrinogène.

Un certain nombre de méthodes utilisent la précipitation fractionnée du fibrinogène par l'éther (LORAND (94)), ou le sulfate d'ammonium (LOEWY (82-83)).

Le fibrinogène est secondairement éliminé :

- soit par chauffage à 56° pendant 3 minutes, ce qui n'est peut-être pas sans inconvénient pour la molécule de FSF (83)(94),
- soit par absorption sur bentonite (JOSSO, SOULIER (69)(150)). Cette méthode a l'avantage de donner un facteur plus stable, mais elle est peu employée, car de réalisation difficile.

La purification peut être achevée par chromatographie sur DEAE-cellulose (LORAND (113)) ou avec un gradient de solvant ou un échelon progressif de molarité (LOEWY (89)).

2°)- La purification du fibrinogène pose les mêmes problèmes techniques. Quand on ne dispose pas de plasma déficitaire, la détermination précise de l'activité FSF nécessite l'utilisation d'un substrat totalement purifié de ce facteur.

- La chromatographie sur DEAE-cellulose, selon la technique

nique de MOESSON-FINLAYSON (127), est la meilleure méthode et possède un haut rendement.

- La méthode de LOEWY (83), par précipitation avec le sulfate d'ammonium, a un rendement très faible (1 à 2 %).
- D'autres méthodes inactivant le FSF contaminant peuvent être utilisées pour des dosages de routine, mais non pour la recherche, car il n'est pas sûr qu'elles ne dénaturent pas le fibrinogène.
 - . LORAND (94) : chauffage à 48° pendant 3 heures.
 - . SHULMAN : dialyse contre urée 3 M.

II - MÉTHODES DE DOSAGE QUANTITATIF DE L'ACTIVITÉ FSF DANS LE PLASMA.

1°)- Le thrombo-élastogramme.

La correction du défaut d'amplitude du thrombo-élastogramme d'un plasma dépourvu de FSF, par un plasma à étudier, est, pour JOSSO (69), DUCKERT (36) et MANDELLI (139), une méthode d'estimation sensible à condition d'utiliser du plasma déplaqué.

En effet, pour un taux donné de fibrinogène, l'amplitude du tracé obtenu avec un plasma dépourvu de plaquettes est proportionnelle au taux du FSF.

L'amplitude étant normale pour un taux de FSF d'environ 80 on peut en déduire approximativement, en fonction de l'amplitude du tracé, le taux du FSF du plasma à étudier.

2°)- Méthodes basées sur la solubilité du caillot.

Elles sont de deux types et utilisent :

- soit la dilution du plasma,
- soit une technique isotopique.

a) - Méthodes basées sur la dilution du plasma (JOSSO (69)) :

= La plus courante consiste à étudier le pouvoir correcteur du plasma examiné sur un milieu dépourvu naturellement ou artificiellement de FSF (plasma de déficit congénital ou fibrinogène purifié par la méthode de MOSESSON-FINLAYSON (127)).

L'addition à un tel réactif dépourvu de FSF, de dilutions progressives du plasma à tester ($1/2$, $1/4$, $1/8$, $1/16$, $1/32$, $1/64$, $1/128$), permet le dosage du FSF, en déterminant la plus faible quantité de plasma pour laquelle ce réactif, coagulé par la thrombine et le calcium en présence de cystéine, reste insoluble dans l'acide monochloracétique à 1 %.

En présence de plasma normal, la limite de la redissolution du caillot se situe entre la dilution au $1/64^e$ et la dilution au $1/128^e$. Le témoin étant considéré comme contenant 100 % de FSF, on peut en déduire, en fonction de la dilution du plasma, le taux de FSF du plasma à étudier.

= Deux autres méthodes utilisent un inhibiteur des groupes sulfhydriles du FSF pour réduire le pouvoir stabilisant du plasma à un niveau défini. Ces méthodes sont moins sensibles que la précédente.

- SWIGERT (153) utilise le P.C.M.B. (ou p-chloromercuribenzoate) pour inactiver le FSF et marquer le fibrinogène à la fluorescéine pour faciliter la mesure de la fibrine insoluble formée. Toute substance réactivant le FSF inactivé par le P.C.M.B., telle la cystéine, ne doit pas être utilisée dans cette méthode.

- SIGG et DUCKERT (148) utilisent le mono-iodacétate de sodium. C'est le test de tolérance au MIA (148 bis).

Le FSF du plasma à tester est partiellement inhibé par incubation pendant 30 minutes dans 4 concentrations différentes de MIA, puis l'urée 5 M est ajoutée.

Le degré de dissolution du caillot est relevé à intervalles de temps réguliers (30, 45, 60, 90 minutes) et chiffré de 0 à 4.

Le taux de FSF du plasma à étudier correspond à la somme des valeurs obtenues aux différentes concentrations de MIA, et aux différents temps de lecture, soit 16 lectures.

DE NICOLA et SPREAFICO (130) ont mis au point une variante thrombo-élastographique de ce test.

L'inconvénient de toutes ces méthodes basées sur la dilution du plasma est de ne pas permettre de déterminer le taux initial de la stabilisation. Or, c'est précisément ce taux initial de la réaction enzymatique qui est proportionnel à la concentration de l'enzyme.

Ces méthodes sont suffisantes pour un dosage standard, mais ne peuvent être utilisées pour un dosage sensible.

b)- Une méthode isotopique a été mise au point récemment par COOPLAND (25), à partir des travaux de GORMSEN (57).

Cette méthode consiste à ajouter, à des dilutions progressives du plasma à étudier (0 à 1/64e), du fibrinogène purifié marqué par l' ^{125}I et secondairement coagulé par la thrombine.

Le degré de solubilité du caillot dans l'acide acétique à 2 % est mesuré par la radio-activité du caillot surnageant.

L'activité du FSF est lue directement sur une courbe en S établie en portant :

- en abscisse : le % de radio-activité, par rapport au caillot original, du caillot surnageant après exposition dans l'acide acétique ;
- en ordonnée : la concentration plasmatique ou dilution du plasma avant la coagulation.

Le taux de FSF d'un échantillon donné est inverse de la dilution du plasma stabilisant 50 % du caillot.

Ainsi, pour un plasma normal, une dilution de 1/10 stabilisant 50 % du caillot, le taux de FSF est de 10 unités/ml, équivalant à une activité de 100 %.

L'étude faite chez 20 sujets normaux donne une moyenne d'ac

tivité de :

$9,63 \pm 2,4$ unités FSF/ml plasma

Cette méthode est précise, car elle assure une mesure quantitative des points finaux. Elle est rapide, car elle permet une lecture directe (2 heures $\frac{1}{2}$ après le prélèvement), mais elle demande un équipement relativement compliqué.

3°) - Méthodes basées sur l'incorporation d'amines.

Elles permettent de mesurer directement l'activité enzymatique du facteur.

Un certain nombre d'amines inhibent sélectivement la stabilisation de la fibrine, sur le mode compétitif, jouant le rôle de substrat pour l'enzyme. Ces amines, s'incorporant à la fibrine, bloquent les groupes accepteurs d'amines qui ne peuvent plus réagir avec les groupes donneurs des polymères voisins.

Ce rôle catalytique de l'enzyme dans l'incorporation d'amine sert de base à une méthode quantitative précise de l'activité FSF.

- Le donneur d'amine est variable selon les auteurs.

. Traceur radio-actif :

C^{14} -GEE LOEWY (89),
MILOSZEWSKI (125)
 C^{14} -putrescine DVILANSKY (42)

. Composé fluorescent :

Monodansylcadavérine LORAND (115)
ATENCIO (5).

- L'accepteur d'amine est le même pour chacune de ces techniques : CASEINE.

- La source de FSF est le plasma à étudier.

. Le plasma ne contenant que le précurseur du FSF, celui-ci est activé par adjonction de thrombine et de calcium.

. Le fibrinogène est dénaturé par la chaleur pour éviter toute interférence sur l'incorporation d'amine.

. L'activité antithrombine du plasma est saturée par un excès de thrombine, afin de permettre l'activation complète du FSF.

- Les concentrations respectives de caséine, de donneur d'amine, de calcium, et l'ion H^+ ont été déterminées de façon variable selon les techniques, afin d'obtenir une rapidité d'incorporation maximum.

- La relation linéaire entre la rapidité d'incorporation mesurée par compteur ou spectrofluorimètre et la concentration du plasma utilisé permet l'évaluation quantitative de l'activité du FSF.

- L'expression des résultats est variable selon les auteurs.

. Unités FSF par ml de plasma pour LORAND (115), qui a étudié 24 sujets normaux et a obtenu des valeurs comprises entre 15 et 29 unités, avec une moyenne de :

21 unités FSF / ml plasma = 100 % activité

. en pourcentage pour MILOSZEWSKI (125) qui, chez 13 sujets normaux, a constaté des valeurs dépassant largement les 100 % = 79 à 195 % avec une moyenne de :

130 % $\pm$ 35,7

Ces méthodes très précises, de réalisation délicate, sont essentiellement utilisées pour la recherche et pour la mise en évidence de certains inhibiteurs.

4°) - Méthodes immunologiques basées sur l'utilisation d'un sérum anti-FSF.

L'anti-sérum de lapin peut être utilisé comme réactif pour l'estimation quantitative du FSF dans deux méthodes différentes :

- L'une est basée sur la propriété inhibitrice spécifique

de l'immun-sérum sur l'activité stabilisatrice du FSF (BG-N (15)).

Le plasma à étudier est incubé avec l'immun-sérum en concentration décroissante. La solubilité du caillot obtenu, dans l'acide monochloracétique à 1 %, est la mesure de l'activité FSF.

En effet, le taux de FSF est défini de façon simple, par rapport à un mélange de plasmas normaux pris comme standard, à partir de la quantité de sérum immun nécessaire à l'inhibition totale de l'activité enzymatique (redissolution complète dans l'AMC à 1 %).

Cette méthode, utilisée chez 25 sujets normaux, donne un taux de FSF compris entre 50 et 150 % de la valeur moyenne.

- L'autre permet de mesurer le FSF en tant que protéine :
BECKER (12).

L'immun-sérum est coulé dans des plaques de gel d'Agar. Le plasma du malade est alors déposé sur ces plaques. Le diamètre du cercle de précipitation mesure la concentration de l'antigène, c'est-à-dire du FSF.

Cette méthode est de technique peu aisée et les lignes de précipitation sont souvent faibles.



MISE EN ÉVIDENCE D'UN INHIBITEUR

I - La présence d'inhibiteur des groupes sulfhydriles peut être mise en évidence, in vitro, par adjonction au plasma à étudier de cystéine qui normalise le taux de FSF en le réactivant. Cette méthode a été utilisée par MORSE (126) et NUSSBAUM (132), dans les déficits acquis secondaires à une intoxication par certains métaux, Mercure et Phosphore 4.

II - La mise en évidence d'un anticoagulant repose sur des méthodes immunologiques.

Cette mise en évidence est rapide et consiste à mélanger du FSF purifié par chromatographie (113) et le plasma à étudier :

- soit dans un test d'inhibition, comme celui décrit précédemment dans les méthodes de dosage, page 82 (BOHN (15) ;
- soit en immunodiffusion :
 - . sur double disque d'Ouchterlony,
 - . ou sur gel d'Agarose (plaques Partigen de BEHRINGWERKE) (BECKER (12), DUCKERT (41)).

LORAND (115), lors de l'étude du premier cas connu d'apparition d'un anticoagulant, a mis au point une méthode permettant de mesurer directement et quantitativement l'effet neutralisant de l'inhibiteur.

Cette méthode est basée sur le fait très simple que tout anticorps anti-FSF doit, dans un système isolé, inhiber l'in-

corporation d'une amine dans n'importe quel substrat (naturel ou artificiel) en neutralisant directement l'enzyme.

Etudiant l'influence, sur l'incorporation de la monodansylcadavérine dans la caséine, en présence de gentathion et de FSF activé par la thrombine, d'un mélange comprenant (voir observation page 61) :

- (0,1 ml de plasma prélevé le 30 Décembre et par
- (conséquent contenant 0 u/ml (voir pages
- (61 et 82),
- (0,1 ml de plasma transfusé le même jour (24 u/ml)
- (normale 21 u/ml.

LORAND obtint, au lieu du chiffre attendu de 12 u/ml, celui nettement plus bas de 1,80 u/ml, ce qui lui permit d'évaluer le pouvoir neutralisant approximativement à 80 %.

III - Les inhibiteurs du type de celui décrit par LEWIS (80) et LORAND (114), agissant de façon compétitive avec la fibrine, vis-à-vis du FSF,

- allongent le temps de coagulation du Homard (105) (114), car ce test est spécifique des inhibiteurs de la transamidation,

- mais n'interfèrent pas sur l'incorporation d'amine dans un système isolé, car celle-ci est normale.

MISE EN ÉVIDENCE D'UNE ANOMALIE MOLÉCULAIRE

Actuellement, la discussion est ouverte pour savoir si le déficit congénital en FSF peut être imputable à une anomalie moléculaire. Les avis diffèrent à ce sujet.

Le problème est de découvrir si la molécule de FSF est présente de façon anormale dans le plasma ou totalement absente.

Cette étude est basée sur les résultats de l'immunodiffusion :

- Le sérum anti-FSF peut être préparé de deux façons différentes :

- soit en injectant une fraction de fibrinogène à un lapin, selon une technique décrite en détail par KIESSELBACH et WAGNER (73, p. 1473), l'anticorps anti-FSF étant isolé en ajoutant de petites quantités de plasma de sujet déficitaire en FSF, au plasma immun de lapin, afin de précipiter tous les anticorps présents, sauf l'anti-FSF (74).
- soit en injectant directement au lapin, dans les conditions habituelles, du FSF purifié par chromatographie sur DEAE cellulose (DUCKERT (41)).

- Sérum anti-FSF et plasma de sujet déficitaire en FSF sont alors étudiés en immunodiffusion.

Les résultats obtenus sont contradictoires :

- KIESSELBACH et WAGNER n'obtiennent aucune précipitation (73-74).
 - DUCKERT (41) retrouve une ligne de précipitation, mais celle-ci se différencie peu de celle obtenue avec du plasma normal.
-

P H Y S I O L O G I E D U F S F



I/ - PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES.

Le FSF (facteur XIII) est une protéine présente dans le plasma et dans les plaquettes. Ses propriétés physico-chimiques sont encore très mal connues.

A - LE FACTEUR XIII PLASMATIQUE.

Comme toutes les enzymes plasmatiques de la coagulation, le FSF n'est qu'un précurseur inactif. Ses caractères sont très différents selon les trois stades dans lesquels on le trouve.

1°)- On ne sait pas très bien sous quelle forme se présente le FSF dans le plasma. Il semble qu'il ne circule pas librement, mais entre en combinaison lâche avec plusieurs molécules de fibrinogène pour former un complexe important dont le poids moléculaire serait de plusieurs millions (84).

Cette affinité pour le fibrinogène explique les difficultés longtemps éprouvées pour purifier le facteur.

Les études précises de MOSESSON-FINLAYSON (127) sur le fibrinogène semblent confirmer cette hypothèse. Utilisant la chromatographie sur DEAE-cellulose (diéthylaminoéthyl-cellulose), ces auteurs ont obtenu :

- un pic majeur 85 %,
- un pic mineur 15 %, migrant plus lentement, ayant seul une activité FSF et une situation plus négative sur le papier d'électrophorèse.

Ces protéines ne précipitent pas dans les mêmes proportions (98 % pour le pic majeur, 85 % pour le mineur). MOSESSON estime le rapport

$$\frac{\text{fibrinogène}}{\text{XIII plasmatique}} = \frac{8}{1}$$

Des résultats très semblables ont été obtenus en immuno-électrophorèse par LOEWY (84) :

- 15 % du fibrinogène plasmatique total correspond au complexe XIII-fibrinogène,
- 2 % du fibrinogène total précipitable représente le FSF.

2°) - Le FSF tel qu'on l'obtient après purification n'est que le précurseur inactif. C'est sous cette forme que la protéine est la mieux connue. Elle est :

- thermostable à 56° pendant 30 minutes,
- non dialysable,
- sa mobilité électrophorétique est intermédiaire entre les β et les γ -globulines,
- son poids moléculaire n'est pas encore établi avec précision ; son estimation varie avec les auteurs.

En effet :

. LOEWY (84) (DEAE-cellulose) le fixe à 330.000 par mesure directe au microscope électronique.

. LORAND (113) (ultracentrifugation) retrouve le FSF dans la fraction 12 entre la déshydrogénase lactique (fraction 15) et la catalase (fraction 9) et établit, selon la relation de Martin et Ains, un poids moléculaire compris entre 156.000 et 195.000.

. KIESSELBACH et WAGNER (74) (immunodiffusion), admettant avec CROWLE (27) que le degré d'incurvation des arcs est inversement proportionnel au taux de diffusion de l'antigène, qui lui dépend du poids moléculaire, constatent que la molécule de FSF est plus petite que celle du fibrinogène. Ils précisent même avec LEWIS (79) (Séphadex G.200) qu'elle se situe entre celle du fibrin-

nogène (PM = 320.000) et la γ 7 S (160.000).

La variabilité de ces résultats, selon les techniques utilisées, fait supposer que la protéine n'est pas homogène. La chromatographie sur DEAE-cellulose est intéressante à cet égard, car elle permet de séparer plusieurs fractions variant en taille et en position d'une préparation à l'autre.

. LOEWY (84) put ainsi séparer deux composantes mises en évidence par immunodiffusion sur gel :

- un composant majeur, représentant la forme active du FSF de PM $\approx$ 300.000, avec une constante de sédimentation de 9,9 ;
- un composant mineur, qui n'a pu être activé, réapparaissant après son élimination et augmentant avec le temps. Ce composant diffusant plus rapidement et sédimentant plus lentement semblerait, pour LOEWY, dériver du composé majeur dont il serait une sous-unité de PM $\approx$ 100.000.

. LORAND (113) a découvert récemment, par chromatographie sur DEAE-cellulose, que les préparations de FSF purifié pouvaient contenir une forte proportion de FSF activé.

3°) - Le FSF activé ou enzyme plasmatique proprement dite est encore très mal connu.

- . Son Ph optimum se situe aux environs de 7,6.
- . Il est activé par la solution ionisée.

Etudiant par ultracentrifugation et diffusion sur gel, FSF et FSF activé, LORAND (113) a pu montrer que les molécules étaient assez voisines et que les modifications secondaires à l'activation par la thrombine étaient mineures :

- mobilité électrophorétique plus lente,
- caractéristiques de sédimentation assez voisines.

B - LE FACTEUR XIII PLAQUETTAIRE.

On savait depuis longtemps, grâce aux travaux de BULUCK (1955 (21)) et de LÜSCHER (1957 (118)), que les plaquettes avaient une activité identique à celle du FSF plasmatique.

Mais ce n'est qu'en 1969 que KIESSELBACH et WAGNER (73-74) purent démontrer que cette activité était liée à une protéine :

- β -globuline,
- présente en grande concentration dans les plaquettes,
- possédant les mêmes caractéristiques antigéniques et enzymatiques que le FSF plasmatique.

Poursuivant l'étude de ce facteur, Mc DONAGH, KIESSELBACH et WAGNER notèrent que sa molécule était vraisemblablement beaucoup plus petite que celle du FSF plasmatique, bien que le poids moléculaire de ce dernier soit diversement apprécié, comme nous l'avons vu :

- L'étude de la chromatographie sur Séphadex G-200 (32) révéla que le FSF plaquettaire ne figurait pas sur le premier pic contenant le FSF plasmatique et apparaissait beaucoup plus tard.

- L'électrophorèse sur disque de polyacrilamide à 7 %, de fibrinogène et d'extraits plaquettaires (30)

- . confirma leur grande différence de motilité électrophorétique,
- . mit en évidence la disparition, dans les extraits plaquettaires, de sujets déficitaires en FSF, du grand pic d'activité XIII, constaté avec des extraits de plaquettes normales.

Cette technique d'électrophorèse permettant, selon ORNSTEIN (135), de séparer les molécules en fonction de leur taille et de leur charge, il apparaît que le FSF plaquettaire, migrant plus lentement, doit avoir une plus petite taille ou une plus grande charge ou les deux.

La différence de taille de ces deux facteurs, identiques

enzymatiquement et antigéniquement, permet à Mc DONAGH, KIESSELBACH et WAGNER (32) de former l'hypothèse, très séduisante, que le facteur XIII circulant pourrait être un polymère du FSF plaquettaire.

II/ - ACTIVATION ET DEVENIR DU FSF.

Le FSF est normalement présent dans le plasma et les plaquettes sous forme de pro-enzyme. Il est activé par la thrombine (22)(101) en présence de calcium ionisé.

- L'importance du calcium a été reconnue très tôt.

. Le caillot obtenu, en coagulant un plasma décalcifié, par la thrombine, est soluble dans l'urée 5 M.

. JOSSO (69) a démontré que les propriétés mécaniques de la fibrine étaient fonction de la concentration du calcium dans le milieu.

. En l'absence de FSF, le calcium est incapable de transformer la fibrine soluble en fibrine insoluble.

- Par contre, on ignore encore le mode d'action exact de la thrombine.

Il semble s'agir d'un processus de protéolyse limité (113), le FSF pouvant aussi bien être activé par la reptilase (69) ou la trypsine (113).

La durée du contact FSF-thrombine a une très grande importance :

. Courte, elle entraîne l'activation du FSF.

. Prolongée, elle aboutit à son inactivation. Le FSF activé est donc instable.

KIESSELBACH et WAGNER (73) ont démontré que cette labilité du FSF, tant plasmatique que plaquettaire, vis-à-vis de la thrombine, se caractérisait par une perte de l'antigénicité, sans intervention du calcium comme cofacteur.

Pour ces auteurs, une consommation du FSF ne peut expliquer ce phénomène et tout se passe comme si la thrombine, agent protéolytique faible, altérerait la molécule selon l'un des deux processus suivants :

- . soit fragmentation, en petites unités, réagissant avec l'antigène, mais ne précipitant pas ;
- . soit altération majeure de la structure de la molécule ne réagissant plus avec l'anticorps.

LOEWY (83) avait déjà mis en évidence deux formes antigéniques de FSF, la forme inactive augmentant avec la chaleur et la conservation et diminuant avec la cystéine. Il serait intéressant de savoir si cette forme inactive a les mêmes caractéristiques antigéniques que le FSF traité par la thrombine.

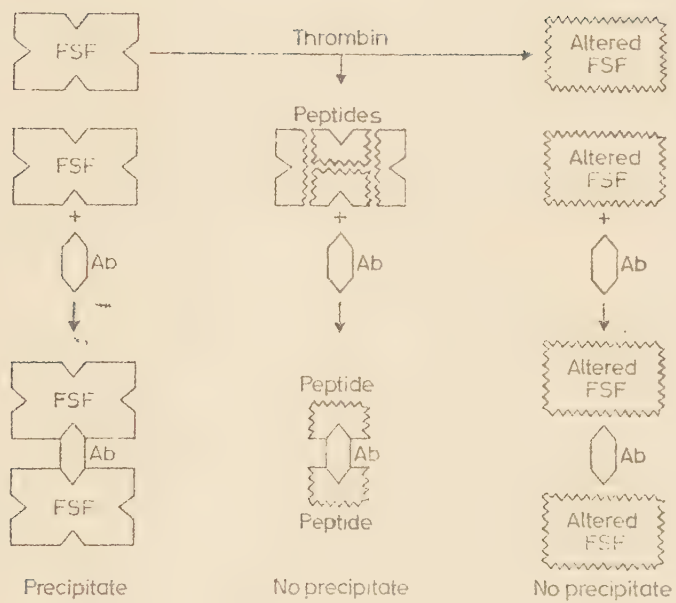
Le FSF est une enzyme sulfhydrile. L'activation par la thrombine entraîne une perte de groupe SH (22). LORAND et KONISHI (101) ont montré que l'instabilité du FSF activé pouvait être réduite en diminuant la tension de O₂. De même, LOEWY a noté que le taux de la forme inactive diminuait avec l'adjonction de cystéine.

Il semblerait donc que le complexe FSF-fibrinogène stabilise l'enzyme dans les conditions physiologiques, que le FSF libre, en contact avec des traces de thrombine, est activé automatiquement et, s'il n'est pas utilisé immédiatement pour les besoins de la coagulation, secondairement inactivé probablement par fragmentation en sous-unités.

Cela expliquerait les constatations de LOEWY et de LORAND qui ont retrouvé, par chromatographie d'une préparation de FSF purifié, la coexistence de trois formes, FSF, FSF activé et sous-unités dans des proportions variables d'une préparation à l'autre.

Cela expliquerait également le fait que le sérum ne contient que très peu de FSF.

Dans les extraits plaquettaires, la perte de l'activité FSF est beaucoup plus rapide que dans le plasma, ce qui nécessite une conservation beaucoup plus courte. Or, les plaquettes ne con-



tiennent pas d'antithrombine (18). KIESSELBACH et WAGNER (73) pensent qu'il est possible d'associer la labilité du FSF plaquettaire à une inaptitude à neutraliser les traces de thrombine.

III/ - INHIBITEURS DU FSF.

Un certain nombre de substances inhibent l'activité enzymatique du FSF. Elles sont de deux types :

Les unes agissent de façon non compétitive et réversible sur la molécule de FSF elle-même : ce sont les inhibiteurs des groupes sulfhydriles, tels :

- mono-iodacétate,
- organo-mercuriels et en particulier l'acide p-chloro-mercuribenzoïque P.C.M.B. (81),
- un certain nombre de métaux, tels Ag - Pb - Cd - Cu - Zn - P4. Plusieurs auteurs ont rapporté des observations de déficit acquis en FSF, transitoires, au cours d'intoxication par certains de ces métaux (126)(2),
- venin de serpent (29).

L'activité du FSF paraît ainsi liée, du moins en partie, à l'existence de groupes sulfhydriles libres.

LOEWY (85) a montré que l'enzyme plasmatique n'était inactivé, par l'iodacétate et le P.C.M.B., qu'en présence de calcium et de substrat, sans pouvoir préciser si la susceptibilité à l'inactivation était liée au substrat, au calcium ou aux deux.

FOLK (51-52) et coll. ont récemment rapporté que la transglutaminase de foie de porc, enzyme identique au FSF, ne devenait susceptible à l'inactivation par l'iodacétate qu'en présence de calcium.

Cette action inhibitrice peut être inversée par les com-

sés riches en radicaux sulfhydriles, tels :

- cystéine (81),
- glutathion (56),
- dimercaprol,

qui réactivent le FSF inactivé par oxydation. C'est pourquoi la mesure de l'activité FSF doit toujours être effectuée en présence d'une concentration optima de cystéine (20 ml).

Cependant, la cystéine ne peut être substituée au FSF dans la réaction de stabilisation (95).

Un certain nombre d'auteurs (95)(93)(132) suggèrent que les composés sulfhydriles pourraient agir :

- soit en réactivant le FSF contaminant le fibrinogène,
- soit en réactivant les sous-unités de FSF.

= D'autres substances jouent sur le rôle constitutif en inhibant sélectivement la stabilisation de la fibrine en jouant le rôle de substrat pour l'enzyme.

C'est LORAND (100)(108)(111) qui, le premier, a montré que les esters de la glycine, glycine-méthyl-ester, glycyl-glycine ester, glycinamide, inhibaient la réaction de stabilisation, à condition que le groupe amine de la glycine reste libre.

Cette action inhibitrice des amines est très importante, car, nous l'avons déjà vu, elle sert de base à une méthode de dosage quantitatif de l'enzyme. Les amines utilisées sont de plus en plus variées et nombreuses.

= Enfin, inhibition par apparition d'un anticorps anti-FSF circulant.

IV/ - LE LIEU DE SYNTHÈSE DU FSF EST ENCORE INCONNU.

Pour LOEWY (90), la véritable source du FSF plasmatique serait le FSF plaquettaire. Cette hypothèse est étayée par plusieurs faits :

- L'extraordinaire richesse des plaquettes en FSF : rapportée au taux de protéine, la quantité de FSF plaquettaire est de 12 à 40 fois supérieure à celle du FSF plasmatique (CAEN (23)).

- L'effet correcteur des plaquettes sur un plasma dépourvu de FSF, tenant d'un passage à travers la membrane plaquettaire, alors que la réciproque n'est pas vraie, comme l'ont démontré WAGNER et Mc DONAGH (30),

- . mesurant l'activité XIII du plasma et des plaquettes d'un sujet totalement dépourvu de FSF, 24 heures après une transfusion de plasma frais, ces auteurs constatèrent que l'activité plaquettaire était nulle, alors que celle du plasma avait atteint le niveau attendu ;
- . les résultats n'étant pas modifiés par une incubation préalable, il apparaît donc que le FSF est immédiatement disponible.

- La mise en évidence du FSF dans les mégacaryocytes, par une technique indirecte utilisant des anticorps fluorescents (Mc DONAGH, KIESSELBACH et WAGNER (31)).

La fluorescence fut constatée non pas dans les vacuoles, mais dans le cytoplasme où elle avait un aspect granuleux, impliquant une synthèse de novo du FSF.

Le foie semble jouer un rôle important dans le métabolisme du FSF :

Dans un certain nombre d'affections graves : leucémies, tumeurs ..., il a été constaté un déficit acquis partiel en FSF (1-2) (6-7) (55) (73-74) (126) (131) (133) (136-137) (159) (160). Ce déficit en général modéré est particulièrement net dans les affec-

tions hépatiques graves :

- Sur les 86 malades de NUSSBAUM (131) et MORSE (126), atteints d'une telle affection, 28 avaient un déficit en FSF et 17 d'entre eux étaient en phase terminale de cirrhose.
- Dans 27 cas sur 28, le FSF était présent, mais sous forme inactive, puisque l'adjonction de cystéine in vitro permit de le réactiver.

Il semble donc qu'on puisse, avec NUSSBAUM (131), souligner cette relation déficit partiel - atteinte hépatique, et attribuer au foie un rôle protecteur du fait de sa richesse en radicaux soufrés.

ALAMI (2) va beaucoup plus loin et pense que le foie est le véritable lieu de synthèse du FSF. Cependant, bien qu'aucun chiffre n'ait jamais été précisé, il semble, d'après les constatations de MORSE (132), que le FSF soit toujours, dans ces affections hépatiques, supérieur au minimum suffisant pour assurer l'hémostase et que les manifestations hémorragiques soient imputables au déficit des autres facteurs de la coagulation synthétisés par le foie.

On a pensé un certain temps qu'il pouvait y avoir une relation entre les concentrations réciproques du fibrinogène et du FSF, voire une synthèse simultanée au niveau du foie. L'existence d'une telle relation fut réfutée par deux auteurs :

- ALAMI (2), étudiant l'activité FSF chez 120 personnes, dont 90 étaient atteintes d'affections diverses, put démontrer qu'un déficit partiel en FSF coexistait avec des taux variables de fibrinogène, diminué (3), normal ou augmenté comme dans la publication de WEINER (160).
- KIESSELBACH (74) mit en évidence une activité FSF normale tant dans le plasma que dans les plaquettes chez deux malades :
 - . l'un atteint d'afibrinémie congénitale ;
 - . l'autre de thrombasthénie et qui présentait, comme beaucoup de ces sujets, un taux notablement réduit de fibrinogène dans les plaquettes.

V/ - RÔLE BIOLOGIQUE.

Le FSF a un rôle essentiel dans l'hémostase plasmatique. Il semble toutefois que son action déborde du cadre de l'hémostase proprement dite.

Nous allons rappeler les différentes étapes de l'hémostase en insistant plus particulièrement sur les phases où le FSF est susceptible d'intervenir.

L'hémostase se déroule en deux phases : l'une et l'autre déclenchées par l'effraction vasculaire :

- l'hémostase primaire groupe habituellement l'ensemble des modifications plaquettaires aboutissant à la formation du clou hémostatique qui détermine l'arrêt du saignement ;
- le thrombus lâche ainsi formé va être renforcé par la formation de fibrine résultant des phénomènes de la coagulation proprement dite.

L'activation secondaire du système fibrinolytique peut induire la lyse du caillot ainsi formé.

1°)- L'HEMOSTASE PRIMAIRE comporte deux ordres de phénomènes :

- une rétraction vasculaire,
 - des phénomènes plaquettaires au niveau de la brèche vasculaire :
- adhésion très rapide, en quelques secondes, des plaquettes aux fibres sous-endothéliales du tissu conjonctif, suivie d'une
 - agrégation réversible, en présence d'ADP, des plaquettes entre elles formant un premier thrombus perméable, enfin
 - agrégation irréversible, sous l'influence de la thrombine formée dans l'atmosphère périplaquettaire, conduisant à la métamorphose visqueuse et à la libération de tous les

constituants, dont le facteur XIII.

Le rôle du FSF dans l'hémostase primaire n'est pas encore prouvé, mais on sait que deux protéines sont indispensables comme cofacteurs de l'agrégation à l'ADP.

- L'un de ces cofacteurs, thermolabile, est maintenant bien connu : c'est le fibrinogène. Cependant, celui-ci ne paraît pas être le support de l'action de la thrombine, puisque les plaquettes de sujets afibrinémiques réagissent normalement à l'action de la thrombine.

- Il serait donc séduisant de penser que la deuxième protéine, thermostable, indispensable à l'agrégation, serait le FSF, qui d'une part existe en quantité très importante dans les plaquettes (23) et, d'autre part, est sensible à l'action de la thrombine (73).

Cependant, il est troublant de constater que les sujets porteurs du déficit en FSF ont une hémostase et un comportement plaquettaire normaux.

2°)- LA COAGULATION PROPREMENT DITE comprend trois phases décrites comme successives, mais en réalité intriquées :

- la formation de prothrombinase,
- la thrombinoformation,
- la fibrinoformation, qui nous intéresse particulièrement car c'est à ce stade que se situe l'action essentielle du FSF.

La transformation du fibrinogène en fibrine, protéine insoluble, est plus complexe qu'on ne le croyait initialement. Elle se déroule en 3 temps :

a- Action protéolytique de la thrombine libérant deux fibrino-peptides et des hydrates de carbone. Le fibrinogène modifié est appelé par convention monomère de fibrine.

b- Polymérisation du monomère, réversible, conduisant à la formation de fibrine soluble dans l'urée (fibrine S).

c- Formation de fibrine insoluble (fibrine I) dans l'urée,

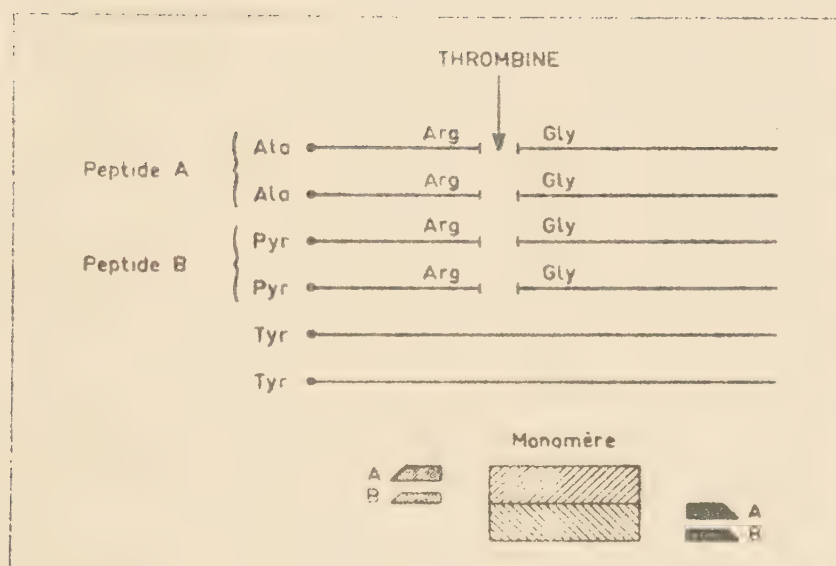


FIG. 5. — Action de la thrombine sur le fibrinogène (d'après MENACHÉ) (123)

par action enzymatique sur le polymère, du FGF activé par la thrombine en présence de calcium ionisé.

In vitro, l'étude globale de la fibrinoformation, qui consiste à mesurer le temps de coagulation du plasma en présence de thrombine (temps de thrombine), ne permet d'apprécier que les modifications des deux premiers temps (a et b).

La fibrinoformation est aujourd'hui l'étape la mieux connue de la coagulation. Son étude détaillée permettra de mieux comprendre celle du FGF.

- Le fibrinogène (facteur I) (70) :

substrat de la réaction, est la protéine de la coagulation la mieux connue, au point de vue physico-chimique. C'est un dimère de poids moléculaire élevé (340.000). Sa constante de sédimentation S 20 W à 20 est de 7,7, sa mobilité électrophorétique intermédiaire entre les β et les γ -globulines.

Cette protéine est formée de 6 chaînes peptidiques symétriques 2 à 2 en ce qui concerne leur extrémité N terminale, les 2 héli-molécules étant par ailleurs tête bêche. Parmi les acides N terminaux, deux (Tyrosine) sont communs à toutes les espèces. Pour le fibrinogène humain, les 4 autres se répartissent entre Alanine et noyau pyrrolidone. Ces chaînes polypeptidiques sont reliées entre elles par des ponts disulfures S-S au nombre de 28 ; 30 % seulement de ces chaînes sont enroulées en hélice; le reste a une structure lâche.

- La thrombine (123)

exerce à l'égard du fibrinogène une hydrolyse préférentielle au niveau des liaisons arginine et glycine, de 4 chaînes peptidiques, liaisons situées à faible distance de l'extrémité N terminale.

Cette hydrolyse entraîne la libération de 2 fibrinopeptides A et B qui ont tous deux, en position terminale C, l'arginine. Le fibrinogène modifié est appelé par convention monomère de fibrine.

Dans ce monomère :

• Les acides aminés N terminaux deviennent donc, chez l'homme :

- deux tyrosines,
- quatre glycines.

. Les résidus amino-acides situés à l'extrémité carboxylique sont les mêmes pour le fibrinogène et la fibrine, car aucune modification n'intervient à cette extrémité sous l'action de la thrombine.

L'apparition de ces monomères se fait à des vitesses différentes. Pour le peptide A, la libération est parallèle à la formation de la fibrine. Pour le peptide B, la formation initiale est plus lente et rejoint celle du peptide A.

Le poids moléculaire de ces peptides étant très faible, 2.000 pour le peptide A, 2.400 pour le peptide B, leur élimination ne modifie que très peu, en apparence, la molécule de fibrinogène dont le poids moléculaire reste voisin de celui de la fibrine.

Par contre, la charge se déplace légèrement et cette différence de charge joue un rôle essentiel dans la polymérisation des monomères. L'extrémité de chaque molécule de fibrinogène a une charge négative globale qui entraîne la répulsion des molécules entre elles. La suppression des fibrinopeptides, qui du fait de leur composition ont une charge élevée, modifie la charge ainsi que la solubilité des monomères de fibrine qui vont se polymériser avec formation de liaisons hydrogène entre les résidus histidine et tyrosine principalement.

Cette aggrégation est réversible. Tous les corps capables de rompre les liaisons hydrogène peuvent dissocier le caillot, d'où le nom de fibrine soluble donné au polymère ainsi formé.

C'est ce critère de solubilité, rappelons-le, qui a conduit à la découverte du FSF par LAKI et LORAND, en 1948 (77).

C'est à ce stade qu'intervient le FSF. Son rôle est capital, pour deux raisons :

- Il assure la stabilité du caillot en favorisant la formation de liaisons interpeptidiques solides entre les polymères voisins de fibrine,

- et permet ainsi au caillot d'acquérir ses propriétés de résistance mécanique.

a - Structuration du caillot (70).

La structuration du réticulum fibrineux, tridimensionnel, est proportionnelle à la quantité de fibrine en évolution ; elle s'effectue grâce au FSF et en liaison étroite avec l'activité des plaquettes.

La microscopie électronique a montré que la fibrine, formée de fibres courtes et fines, était parsemée de plaquettes vivantes, spiculaires, constituant les centres de coagulation, les points de départ de la fibrinoformation en orientant les fibres et en régularisant leur épaisseur (149).

La structuration du caillot est alors progressive et le FSF enchaîne les monomères au fur et à mesure où ils se forment. Le départ des fibrinopeptides A permet d'abord une agrégation longitudinale des monomères, non pas bout à bout, mais en espalier avec formation de polymères intermédiaires, comme le montre la comparaison entre la longueur du monomère (450 Å environ) et la striation caractéristique de la fibrine dont la périodicité est de 240 Å. L'élimination des fibrinopeptides B, plus lente, permet, à partir d'un certain seuil, la polymérisation transversale des fibres longitudinales pour former des fibres épaisses et anastomosées entre elles.

C'est au cours de cette structuration normale que le caillot acquiert sa résistance mécanique.

DUCKERT (35) a montré que la structure ultra-microscopique de la fibrine était la même, qu'elle soit formée en présence ou en l'absence de FSF.

L'importance du FSF a surtout été mise en évidence par le thrombo-élastogramme. En son absence, l'amplitude maximum est notablement réduite. Cette réduction est particulièrement nette lorsque l'on utilise du plasma déplaqueté (P.D.P.), le taux du

fibrinogène étant par ailleurs normal. Ceci prouve donc qu'en plus du fibrinogène et des plaquettes, interviennent des facteurs plasmatiques complémentaires, parmi lesquels le FSF joue le rôle le plus important.

Si un faible pourcentage de FSF inférieur à 2 %, nous l'avons déjà vu, suffit pour insolubiliser le caillot, il faut un taux de FSF beaucoup plus important pour normaliser le thrombo-élastogramme (TEG), comme le prouvent les observations suivantes chez des sujets déficitaires :

- La transfusion d'un petit volume de plasma assure l'insolubilité du caillot, mais le thrombo-élastogramme conserve une amplitude réduite (69).
- L'adjonction dans un rapport physiologique de plaquettes normales lavées, à un plasma de sujet déficitaire, normalise le TEG sans que l'incubation préalable de ces plaquettes n'ajoute d'effet supplémentaire (30).

B - La stabilisation de la fibrine constitue la dernière étape de la coagulation normale.

Le FSF, présent dans le plasma sous forme de précurseur inactif, est d'abord activé par la thrombine en présence de Ca^{++} .

Le FSF activé (FSF^*), ou transamidase, a pour rôle de stabiliser la fibrine dont les liaisons hydrogène peuvent être facilement dissociées par l'urée 5 M ou l'AMC à 1 %. Il est ainsi capable d'insolubiliser 11.000 fois son propre poids de fibrine soluble (83).

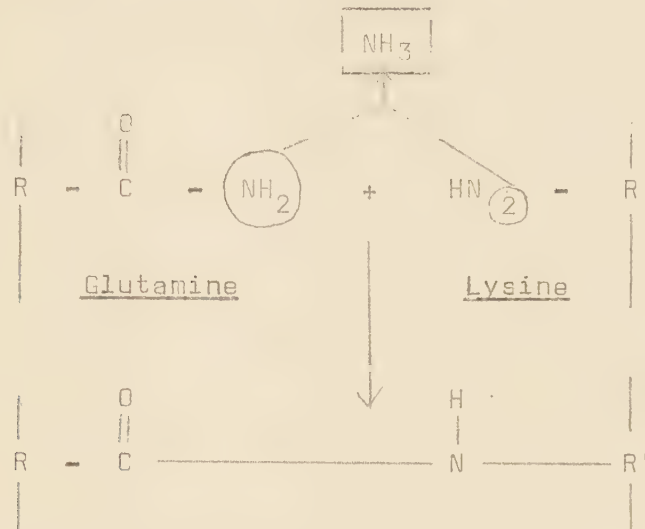
Son mécanisme d'action a été longtemps discuté. On admet actuellement qu'il renforce la solidité du caillot en favorisant spécifiquement la formation de nouvelles liaisons interpeptidiques stables en une réaction de transamidation.

Cette réaction, catalysée par la transamidation ou FSF^* , comporte la formation de ponts sélectifs γ -glutamyl- ϵ -lysine entre 2 unités de fibrine voisines et l'élimination d'ammoniac (113-122):

- Le groupe ϵ -aminé d'une lysine joue le rôle de donneur d'amine.

- Le groupe γ -carboxyl de la glutamine d'une chaîne latérale jouant le rôle d'accepteur.

Réaction que l'on peut schématiser comme suit :



L'insolubilité du caillot dans l'urée 5 M et l'AMC à 1 % a toujours été considérée comme un témoignage de liaisons covalentes stables entre les unités de fibrine (86). Mais la première preuve physique de ces liaisons a été apportée en 1968 par LORAND (113) :

La dissociation partielle dans la guanidine-HCl 2,5 M, d'un gel de fibrine insoluble dans l'AMC à 1 %, a permis de mettre en évidence à l'ultracentrifugation, des groupes d'oligomères de fibrine de taille différente. La nature et la taille relative de ces oligomères paraissent être fonction de plusieurs facteurs et en particulier de :

- la concentration en FSF activé,
- du temps de stabilisation,
- de la concentration initiale de la fibrine.

LOEWY (86) avait déjà montré qu'il ne s'agit pas d'un phénomène du tout ou rien et qu'en présence de traces de FSF, on obtenait des polymères de solubilité intermédiaire.

Il est même possible qu'il se forme des polymères hybrides de fibrinogène et de fibrine. CLARKE (24) a montré que le fibrinogène pouvait jouer le rôle de substrat pour une transaminase. Un groupe donneur d'amine de la fibrine peut donc occasionnellement réagir avec

avec un groupe accepteur du fibrinogène. SASAKI (145) a pu former de tels complexes fibrinogène-fibrine stables sous l'influence du FSF*. LORAND (109), utilisant du fibrinogène comme substrat, put incorporer de la C¹⁴-GEE avec du FSF*, mais à un taux infiniment plus bas qu'avec la fibrine.

Il reste encore beaucoup à préciser, en particulier la géométrie exacte de la polymérisation de la fibrine. L'on ne pourra pas progresser en ce domaine, tant que l'on ne connaîtra pas le site exact des liaisons interpeptidiques, c'est-à-dire lesquelles des chaînes du monomère sont impliquées dans la réaction de transamidation.

Il semble qu'il y ait au moins quatre points d'embranchement par monomère (113)(122).

En effet, la transamidase permet d'incorporer dans la fibrine bovine un certain nombre d'amines marquées dans le rapport de 1 mole / 100.000 g de fibrine. La constante de sédimentation des protéines induites montre que ces amines (dont la C¹⁴-GEE) bloquent la stabilisation au stade de monomère. Si l'on estime le poids moléculaire de ce monomère aux environs de 400.000, le nombre de molécules d'amines incorporées par monomère peut être estimé à 4.

Admettant que l'incorporation d'une molécule d'amine est spécifique du lieu de transamidation, LORAND et ONG (109) considèrent que le nombre de sites accepteurs dans la fibrine correspond au nombre de ponts peptidiques rompus par la thrombine dans le fibrinogène.

Pour LORAND (114), la coagulation du fibrinogène chez les vertébrés est donc contrôlée par un système enzymatique à double niveau :

- 1°- Protéolyse limitée du fibrinogène par la thrombine
avec élimination de fibrino-peptides.
- 2°- Élimination qui s'accompagne d'une mise à découvert
de groupes susceptibles de s'unir dans une réaction
de transamidation pour former des ponts γ -glutamyl-

ϵ -lysine, réaction catalysée par le FSF activé par la thrombine.

Ce schéma témoigne d'un mécanisme bien synchronisé où la thrombine semble contrôler le taux de formation à la fois du substrat (la fibrine) et de l'enzyme (le FSF).

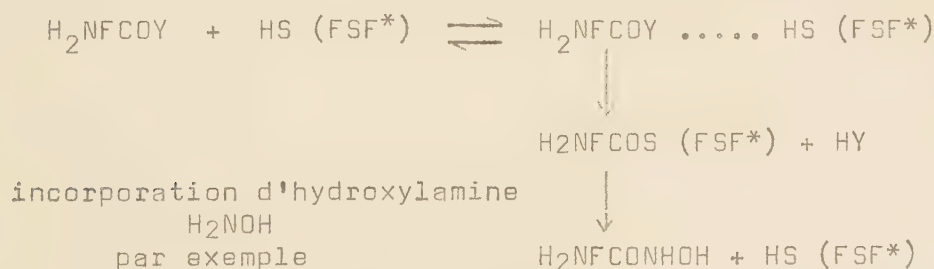
Or, il est très troublant que le substrat inactivé (le fibrinogène) et l'enzyme inactivée (le FSF) soient trouvés en combinaison lâche l'un avec l'autre. Quel est le type de liaison, si elle existe, unissant ces deux protéines ? Quel est le rôle exact de la thrombine ?

Un autre phénomène inexpliqué est l'importance du calcium ionisé dans l'activation du FSF, alors qu'il n'intervient pas dans la protéolyse du fibrinogène par la thrombine.

Par ailleurs, LORAND et ONG (109) pensent que l'incorporation d'amine est un argument en faveur d'une enzyme acyl intermédiaire dans la réaction de transamidation :

- les similitudes entre papaïne et FSF*, tous deux enzymes sulfhydriles, avaient déjà été notées par LORAND et KONISHI (103),
- le fait que les esters soufrés réagissent mieux avec les amines que les esters oxygénés,
- le fait que l'acylpapaïne est maintenant un intermédiaire bien connu dans les réactions catalysées par la papaïne,

ont conduit LORAND et ONG (109) à imaginer les réactions suivantes :



L'étape ultime de la formation du caillot peut donc être schématisée ainsi (LORAND (114)).

Il existe, dans le règne animal, deux autres enzymes ayant une activité enzymatique tout à fait identique à celle de la transaminase :

- une transglutaminase, extraite du foie de porc guinéen, étudiée par WAELSCH (128) et FOLK (51-52),
- une coaguline tissulaire extraite du muscle caudal de homard, étudiée par LORAND (105).

Ces trois enzymes, la troisième étant le FSF, sont interchangeables, car :

- Ca^{++} dépendantes,
- inhibées par amines et inhibiteurs des groupes sulfhydryles,
- peuvent être dosées par incorporation d'amine,

mais non identiques, car la coaguline tissulaire ne dépend pas de la thrombine.

Si, chez le homard, la thrombine n'intervient pas, le schéma de la coagulation du fibrinogène se trouve simplifié :

- Il n'existe qu'un seul contrôle enzymatique : celui de la coaguline.
- Le fibrinogène est donc apparemment prêt à participer à la réaction de transamidation sans passer par le stade intermédiaire de la mise à nu des sites de stabilisation.

La coagulation du homard représente donc un schéma de la coagulation des vertébrés, et le fibrinogène du homard peut être considéré comme l'équivalent soluble de la fibrine des vertébrés.

Cette particularité trouve une application intéressante dans la mesure de l'activité du FSF.

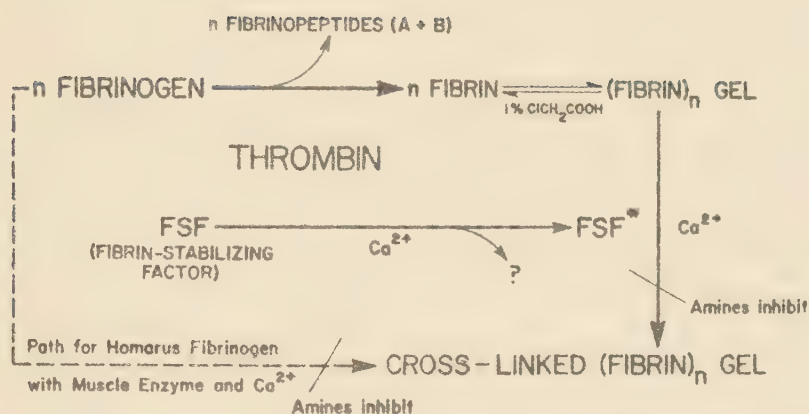


FIGURE 1 After the formation of thrombin from prothrombin, the reaction sequence in vertebrates, leading to a cross-linked clot, is outlined by the solid arrows. The shunt representing clot formation in *Homarus* is shown by the broken arrow. A large number of compounds (e.g. amines of various types) specifically inhibit cross-linking (i.e. transpeptidation) of vertebrate fibrin without affecting gel formation, and also delay the clotting of *Homarus* fibrinogen. This fact could be interpreted to mean that transpeptidation might have been the original mechanism in blood clotting.

3°)- FSF, FIBRINOLYSE ET TROUBLES DE LA CICATRISATION.

La fibrinolyse (152) représente l'ensemble des processus physiologiques tendant à solubiliser la fibrine stable sous l'effet d'une enzyme spécifique, la plasmine.

La fibrinolyse intervient en dissolvant les caillots formés dans la circulation, en nettoyant les exsudats fibrineux inflammatoires.

Ce processus physiologique comporte deux étapes :

- la formation de plasmine à partir d'un précurseur inactif, le plasminogène, en présence d'activateurs ;
- la dégradation de la fibrine insoluble, en produits solubles, par action protéolytique de la plasmine.

Le FSF a, d'une certaine manière, un rôle inhibiteur sur ce système fibrinolytique (44).

BICKFORD et SOKOLOV (14), en 1961, ont été les premiers à suggérer que la fibrine, insolubilisée par le FSF et du calcium, était moins sensible à la fibrinolyse que la fibrine soluble, mais pendant longtemps ce rôle protecteur de la lyse fut attribué au calcium (99). En 1955, TYLER et LACK (156) démontrèrent qu'une inhibition préalable du FSF rendait le calcium inactif sur la fibrinolyse.

Il semble, avec GORMSEN-FLECHNER (57) et surtout HENDERSON (63), que le FSF agit non pas en inhibiteur de l'activation de la plasmine, mais intervient indirectement en rendant plus difficile l'action de celle-ci sur un caillot de fibrine dont la structure devient de plus en plus solide sous l'action du FSF.

Les travaux de KIESSELBACH et WAGNER (32) sur l'activité antifibrinolytique des plaquettes, mise en évidence par JOHNSON et SCHNEIDER (68), semblent confirmer cette hypothèse :

Utilisant des extraits de plaquettes, préparées selon la méthode de BRINKHOUS (19), qui permet d'obtenir une meilleure concentration protéique, ces auteurs ont montré que l'activité anti-plasmine des plaquettes normales était formée de deux composantes :

- l'une liée au FSF et en rapport direct avec la stabilisation de la fibrine ;
- l'autre distibote du FSF et dont on ne connaît pas le mode d'action.

Les extraits plaquettaires des sujets déficitaires ont une activité FSF nulle, une activité antiplasmine nettement diminuée et réduite à la deuxième composante (32).

Cette activité antifibrinolytique indirecte du FSF présente un très grand intérêt pour la thérapeutique des affections thrombo-emboliques par l'urokinase. La fibrine insoluble devenant de plus en plus résistante à la lyse enzymatique au fur et à mesure où les liaisons interpeptidiques se multiplient dans le temps, il y a toute chance de penser qu'un traitement précoce sera efficace et que les lésions anciennes se sont peu modifiées (57).

Un fait curieux est d'ailleurs signalé par DUCKERT (39), à propos de ce traitement. La perfusion de streptokinase entraîne une chute transitoire du taux du FSF pouvant atteindre des concentrations aussi basses que celles rencontrées dans les déficits congénitaux, mais ne s'accompagnant d'aucune manifestation hémorragique. La normalisation du FSF est plus rapide que celle du fibrinogène.

TYLER et LACK (115) ont mis en évidence chez l'animal, dans de nombreux tissus, la présence d'un facteur ressemblant étroitement au FSF plasmatique. Il est possible que ce FSF tissulaire soit partiellement responsable des propriétés antifibrinolytiques des extraits tissulaires.

La dissolution accélérée de la fibrine non stabilisée, par les enzymes protéolytiques, pourrait peut-être expliquer les troubles de la cicatrisation constatés chez certains sujets atteints de déficit en FSF (40)(DUCKERT).

BENZER et coll. (13) ont démontré que la solidité du tissu cicatriciel peut être influencée par la protéolyse du fibrinogène, lors de laparotomie effectuée chez le rat.

In vitro, les études de BECK (10-11) ont révélé que la croissance des fibroblastes sur milieu fibrineux, dépourvu de FSF, ne formait pas de collagène et produisait prématurément de larges zones de fibrinolyse péricellulaire, que l'addition de FSF purifié, en petite quantité, normalisait la croissance des fibroblastes et faisait disparaître les plages de lyse.

4°)- EN CONCLUSION :

Le FSF joue un rôle capital dans l'hémostase, en permettant au caillot de fibrine d'acquérir une structure homogène et stable.

En son absence, la fragilisation du caillot semble faciliter la fibrinolyse physiologique dont la survenue prématurée serait responsable :

- d'hémorragies retardées,
 - de cicatrisation anormale.
-

C O N C L U S I O N S

L'existence d'un facteur plasmatique, nécessaire à la formation d'un caillot insoluble, est connue depuis 1948. Ce facteur est appelé facteur stabilisant de la fibrine (F.S.F.) et a reçu, en 1963, le numéro XIII dans la nomenclature internationale des divers facteurs de la coagulation.

Les deux premiers cas de syndrome hémorragique par déficit congénital en FSF ont été décrits en Suisse, en 1960, par DUCKERT. Depuis cette publication, 39 cas ont été signalés dans la littérature mondiale.

Nous rapportons deux nouveaux cas, appartenant à deux familles différentes :

- Le premier s'est présenté comme une hémorragie méningée néo-natale, non traumatique.
- Le deuxième a surtout posé le problème étiologique d'un saignement méningé isolé.

Dans ces deux observations, le déficit a d'abord été évoqué cliniquement avant d'être confirmé par deux tests simples :

- L'étude de la solubilité du caillot dans l'urée 5 M, où l'acide monochloracétique à 1 % a montré une redissolution en quelques minutes.
- Le thrombo-élastogramme a révélé une réduction de l'amplitude maximale et un rapprochement anormalement prononcé des deux branches du tracé.

Il est donc capital, devant toute manifestation hémorragique isolée, et en particulier cérébro-méningée, de l'enfant, de penser systématiquement à un trouble de l'hémostase et tout particulièrement à un déficit en FSF. Le test de solubilité du caillot est très facile à exécuter et doit accompagner toute étude de l'hémostase standard.

Certaines particularités font l'originalité de ces observations :

- L'hémorragie ombilicale, pourtant si fréquente lors de la chute du cordon, n'a pas été constatée chez ces deux enfants.
- Le premier symptôme de la maladie a été une hémorragie méningée non traumatique survenue dans les premiers mois de la vie.
- La précocité du diagnostic et du traitement influence profondément l'évolution de ce saignement redoutable par sa localisation. En effet, la malade transfusée après quatre jours de coma n'a retrouvé un développement psycho-moteur normal qu'au bout de plusieurs mois et présente une atrophie cérébrale importante ; à l'opposé, la plus jeune, qui fut traitée dès la constatation de l'hémorragie, a guéri rapidement et sans séquelles.

La gravité du déficit congénital en FSF est liée à la survenue de telles hémorragies intra-crâniennes, particulièrement redoutées dans l'enfance.

L'étude des différents cas de la littérature montre que cette affection, rare, génétiquement transmise sur le mode récessif autosomal, se caractérise par un syndrome hémorragique grave dont la première manifestation, très précoce, coïncide habituellement avec la chute du cordon.

Les hémorragies ont pour caractère d'être provoquées, retardées de 24 à 48 heures par rapport au traumatisme, prolongées pen-

dant plusieurs jours, susceptibles de reprises et pouvant s'accompagner de troubles de la cicatrisation très caractéristiques. Les hémarthroses sont rares et n'ont pas la gravité de celles des hémophilies. Chez les femmes, la durée normale des menstruations contraste avec l'impossibilité de mener une grossesse à terme.

Les transfusions de sang ou de plasma même conservé constituent un traitement substitutif valable ; leur richesse en FSF dont la durée de vie est relativement longue permet d'assurer une correction prolongée du déficit d'environ trois semaines. Cette possibilité thérapeutique conditionne favorablement le pronostic, s'opposant à celui des autres déficits en protéines de la coagulation. Cependant, cet optimisme doit être tempéré par le risque, toujours possible, d'apparition d'un anticorps spécifique dont un cas a déjà été publié.

Nos connaissances sur la physiologie de ce facteur sont encore très incomplètes :

- Le facteur XIII est une protéine dont on ne connaît ni le poids moléculaire, ni la séquence des acides aminés, ni le lieu de synthèse. Toutefois, sa purification a permis de déterminer son rôle exact dans la dernière phase de la fibrinoformation.
- Présent dans le plasma et les plaquettes sous forme d'un précurseur inactif, il est transformé, sous l'influence de la thrombine en présence de calcium, en une enzyme dont la spécificité est de favoriser une réaction de transamidation entre les groupes (β -carboxyl d'une glutamine et ϵ -aminé d'une lysine) appartenant à deux polymères de fibrine voisins. Il renforce ainsi la solidité du caillot en créant de nouvelles liaisons interpeptidiques.

Malgré de nombreuses recherches, certains faits demeurent imprécis : on ne peut encore expliquer le rôle du facteur XIII dans

les plaquettes où sa concentration est très importante, et surtout il est impossible d'affirmer si cette maladie congénitale est liée à un déficit réel de la protéine ou à une anomalie de la molécule, comme on tend à le croire aujourd'hui.

Ainsi, le déficit en facteur XIII réalise un modèle intéressant pour l'étude de la pathologie moléculaire de la coagulation, au même titre que l'hémophilie.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,
R. MALLET

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

J. BERNARD

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALAMI S.Y., HAMPTON J.W., RACE G.J., SPEER R.J.- Fibrin stabilizing factor (factor XIII).- Amer. J. Med. 44 : editorial, 1968.
- 2 - ALAMI S.Y., HAMPTON J.W., SPEER R., RACE G.J. - The relationship of plasma fibrinogen (factor I) level to fibrin stabilizing (factor XIII) activity.- Blood 31 : 93, 1968.
- 3 - ALEXANDER B., GOLDSTEIN R., RICH L., LE BOLLOCH A.G., DIAMOND L.K., BORGES W.- Congenital afibrinogenemia. A study of some basic aspect of coagulation.- Blood 9 : 843, 1954.
- 4 - AMRIS C., RANEK L.- A case of fibrin-stabilizing factor (FSF) deficiency.- Thromb. Diath. Haemorrh. 14 : 132, 1968.
- 5 - ATENCIO A., GRAMAYA I., LORAND L., YHSIA D.Y.- Genetic and diagnostic studies using a new assay for factor XIII (FSF). Abstract.- Clin. Res. 17 : 318, 1969.
- 6 - BAGGETT R.T., HAMPTON J.W., BIRD R.M. - Factor XIII defects with circulating fibrinolysis. Abstract.- Clin. Res. 15 : 36, 1967.
- 7 - BAGGETT R.T., HAMPTON J.W., BIRD R.M.- Fibrinolytic bleeding complicated by factor XIII defect.- Arch. Intern. Med. 121 : 539, 1968.
- 8 - BARKAN G., GASPAR A.- Zur Frage der Reversibilität der Fibringerinnung.- Biochem. Ztschr. 139 : 291, 1923.
- 9 - BARRY A., DELAGE J.M.- Congenital deficiency of fibrin stabi-

- lizing factor. Observation of a new case.- New-Eng. J. Med. 272 : 943, 1965.
- 10 - BECK E., DUCKERT F., ERNST M.- The influence of fibrin stabilizing factor on the growth of fibroblasts in vitro and wound healing.- Thromb. Diath. Haemorrh. 6 : 485, 1961.
- 11 - BECK E., DUCKERT F., VOGEL A., ERNST M.- Der Einfluss des Fibrinstabilisierenden Faktors (FSF) auf Funktion und Morphologie von Fibroblasten in vitro.- Z. zellforsch. 57 : 327, 1962.
- 12 - BECKER W., GIERHAKKE F.W., SCHWICK H.G.- Die immunologische Bestimmung des Faktor XIII.- Thromb. Diath. Haemorrh., Suppl. 34 : 15, 1969.
- 13 - BENZER H., BLÜMEL G., PIZA F.- Zusammenhänge zwischen fibrinolytischer Aktivität des Blutes und aseptischen Wundheilungsstörungen im Tierexperiment Langenbeck's.- Arch. Klin. Chir. 302 : 463, 1966.
- 14 - BICKORD A.F.Jr., SOKOLOW M.- Fibrinolysis as related to the urea solubility of fibrin.- Thromb. Diath. Haemorrh. 5 : 480, 1961.
- 15 - BOHN H., HAUPT H.- Eine quantitative Bestimmung von Faktor XIII mit Anti-Faktor XIII - serum.- Thromb. Diath. Haemorrh. 19 : 309, 1968.
- 16 - BOUHASIN J.D., ALTAY C.- Factor XIII. Report of a family with factor XIII deficiency and the concentrations in normal infants. Abstracts.- Pediat. Res. 1 : 213, 1967.
- 17 - BOUHASIN J.D., ALTAY C.- Factor XIII deficiency : Concentrations in relatives of patients and in normal infants.- J. Pediat. 72 : 336, 1968.
- 18 - BOUNAMEAUX Y.- Dosage des facteurs de la coagulation contenues dans l'atmosphère plasmatique des plaquettes humaines.- Rev. Franç. Clin. Biol. 2 : 52, 1957.
- 19 - BRINKHOUS K.M., LE ROY E.C., CORNELL W.P., BROWN R.C., HAZLEHURST J.L., VENNART G.P.- Macroscopic studies of platelet agglutination, nature of thrombocyte agglutination activity of plasma.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 98 : 379, 1958.

- 20 - BRITTEN A.F.H.- Congenital deficiency of factor XIII (fibrin-stabilizing factor). Report of a case and review of the literature.- Amer. J. Med. 43 : 751, 1967.
- 21 - BULUK K.- Nieznane dzialanie krwinek plytkowych.- Pol. Tyg. Lek. 10 : 191, 1965.
- 22 - BULUK K., OLBROMSKI J., JANUSZKO T., ZUCH A.- Desmofibrin formation and the activity of the fibrin stabilizing factor (FSF) during the cleavage of its SH groups by thrombin.- Thromb. Diath. Haemorrh. 16 : 51, 1966.
- 23 - CAEN J., WAINER H., LEVY-TOLEDANO, SULTAN Y.- Effet de l'ADP et de la thrombine sur les protéines plaquettaires normales.- Nouv. Rev. Franç. Hémat. 7 : 663, 1967.
- 24 - CLARKE D.D., MYCEK M.J., NEIDLE A., WAELSCH H.- The incorporation of amines into proteins.- Arch. Biochem. 79 : 338, 1959.
- 25 - COOPLAND A., ALKJAERSIG N., FLETCHER A.P.- Reduction in plasma factor XIII (fibrin stabilizing factor) concentration during pregnancy.- J. Lab. Clin. Med. 73 : 144, 1969.
- 26 - CROIZAT P., REVOL L., FAVRE-GILLY J., THOUVEREZ J.P., BELLEVILLE J.- Les hémorragies néo-natales dans les diathèses hémorragiques congénitales.- Nouv. Rev. Franç. Hémat. 4 : 181, 1964.
- 27 - CROWLE A.J.- Immunodiffusion, p. 77. Academic Press New-York, 1961.
- 28 - CUNNINGHAM G., HAMPTON J., BIRD R.M.- Familial characterization of the inheritance of defective fibrinase.- Clin. Res. 13 : 66, 1965.
- 29 - DJALDETTI M., COHEN I., JOSHUA H., DE VRIES A.- In vivo and in vitro inactivation of fibrin stabilizing factor by Echis colorata venom.- Thromb. Diath. Haemorrh. 16 (suppl. 2) : 65, 1966.
- 30 - DONAGH (Mc) J., Mc DONAGH R.P.Jr., DELAGE J.M., WAGNER R.H.- Factor XIII in human plasma and platelets.- J. Clin. Invest. 48 : 948, 1966.

- 31 - DONAGH (Mc) J., KIESSELBACH T.H., WAGNER R.H.- Origin of platelet factor XIII (FSF).- Fed. Proc. 28 : 745, 1969.
- 32 - DONAGH (Mc) J., KIESSELBACH T.H., WAGNER R.H.- Factor XIII and antiplasmin activity in human platelets.- Amer. J. Physiol. 216 : 508, 1969.
- 33 - DOOLITTLE R.F., FULLER G.M.- Quantitative determination of amino-terminal acids in cross-linked and non cross-linked fibrin.- Biochem. Biophys. Res. Commun. 26 : 327, 1967.
- 34 - DUCKERT F., JUNG E., SHMERLING D.H.- A hitherto undescribed congenital haemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency.- Thromb. Diath. Haemorrh. 5 : 179, 1960.
- 35 - DUCKERT F., BECK E., RONDEZ R., VOGEL A.- Fibrin stabilizing factor and fibrin properties.- Proc. VIII th. Congr. Europ. Soc. Haemat. n° 406, Wien, 1961. Karger, edit., Basel, 1962.
- 36 - DUCKERT F.- The fibrin stabilizing factor.- Scand. J. Haemat. (Suppl.) Series haematologica 7 : 58, 1965.
- 37 - DUCKERT F.- Les déficits congénitaux en facteur stabilisant de la fibrine.- Nouv. Rev. Franç. Hémat. 5 : 365, 1965.
- 38 - DUCKERT F.- The therapy of factor XIII deficiency.- Proc. 10 th. Congr. Soc. Blood Transf., Stockholm 1964, 1354, 1965.
- 39 - DUCKERT F., BECK E.- Clinical disorders due to the deficiency of factor XIII (fibrin stabilizing factor, fibrinase).- Seminars Hemat. 5 : 83, 1968.
- 40 - DUCKERT F.- Discussion to Wirkungsmechanismus des Faktors XIII.- Thromb. Diath. Haemorrh., Suppl. 28 : 28, 1966.
- 41 - DUCKERT F.- Communication personnelle.
- 42 - DVILANSKY A., BRITTEN A.F., LOEWY A.G.- Factor XIII. A new assay method and inhibition by heparin. Abstract.- Clin. Res. 17 : 324, 1969.

- 43 - EGEBERG O.- New families with hereditary haemorrhagic trait due to deficiency of fibrin stabilizing factor (F.XIII).
- Thromb. Diath. Haemorrh. 20 : 534, 1968.
- 44 - EGEBLAD K., ASTRUP T.- Effects of human plasma on thromboelastographic patterns produced by fibrinolytic agents in fibrin clots.-
Brit. J. Haemat. 13 : 10, 1967.
- 45 - ENDRES G.F., EHRENPREIS S., SHERAGA H.A.- Equilibria in the fibrinogen - Fibrin conversion. VI. Ionization changes in the reversible polymerization of fibrin monomer.-
Biochemistry 5 : 1561, 1966.
- 46 - FAVRE-GILLY J., THOUVEREZ J.P., BELLEVILLE J., PRADIER J.P., CROIZAT P.- Le déficit congénital en facteur stabilisant de la fibrine. A propos d'un nouveau cas.-
Coagulation 1 : 119, 1966.
- 47 - FERRY J.D., MILLER M., SHULMAN S.- The conversion of fibrinogen to fibrin. VII. Rigidity and stress relaxation of fibrin clots ; effect of calcium.-
Arch. Biochem. 34 : 424, 1951.
- 48 - FISCHER M., MECHNER K. - Eine neue Sippe mit angeborenen Faktor XIII Mangel.-
Haematologica 2 : 79, 1968.
- 49 - FISHER S.- Fibrinase deficiency.-
Israel. J. Med. Sci. 1 : 855, 1965.
- 50 - FISHER S., RIKOVER M., NADR S.- Factor XIII deficiency with severe hemorrhagic diathesis.-
Blood 28 : 34, 1966.
- 51 - FOLK J.E., COLE P.W.- Structural requirements of specific substrates for Guinea Pig Liver transglutaminase.-
J. Biol. Chem. 240 : 2951, 1965.
- 52 - FOLK J.E., COLE P.W.- Identification of a functional cysteine essential for the activity of Guinea Pig Liver transglutaminase.- J. Biol. Chem. 241 : 5248, 1966.
- 53 - FRUTON J.S.- Enzymic hydrolysis and synthesis of peptide bonds.- Harvey Lectures Ser., 51 : 64, 1955.

- 54 - FULLER G.M., DOOLITTLE R.F.- The formation of crosslinked fibrins : evidence for the involvement of lysine ϵ -amino groups.-
Biochem. Biophys. Res. Commun. 25 : 694, 1966.
- 55 - GERHOLD W., MANDEL E.- Acquired fibrin stabilizing factor (FSF) deficiency. Abstract.-
Clin. Res. 13 : 540, 1965.
- 56 - GORMSEN J., SIVERTSEN U.- The effect of sulfhydryl inhibitors and glycine derivatives on fibrin polymerization and physical strength of fibrin in plasma.-
Thromb. Diath. Haemorrh. 11 : 454, 1964.
- 57 - GORMSEN J., FLETCHER A.P., ALKJAERSIG N., SHERRY S.- Enzymic lysis of plasma clots : the influence of fibrin stabilization on lysis rate.-
Arch. Biochem. 120 : 654, 1967.
- 57 bis - GREENBERG L.H., SCHIFFMAN S., STUART-WING Y.S.- Factor XIII deficiency. Treatment with monthly plasma infusions.- J.A.M.A. 209 : 264, 1969.
- 58 - HAMPTON J.W., MAKEY D.M., WILSON J.W. - Atoka diathesis : a familial disorder involving defective fibrin generation. Abstract.- Tenth. Annual Symposium on Blood.
Thromb. Diath. Haemorrh. 7 : 201, 1962.
- 59 - HAMPTON J.W.- Defective fibrinase in a familial bleeding disorder.- J. Lab. Clin. Med. 62 : 881, 1963.
- 60 - HAMPTON J.W., BIRD R.M., HAMMARSTEN D.M.- Defective fibrinase activity in two brothers.-
J. Lab. Clin. Med. 65 : 469, 1965.
- 61 - HAMPTON J.W., CUNNINGHAM G.R., BIRD R.M.- The pattern of inheritance of defective fibrinase factor XIII.-
J. Lab. Clin. Med. 67 : 914, 1966.
- 62 - HAMPTON J.W.- Familial defects in fibrin stabilization abstract.-
J. Clin. Invest. 48 : 34, 1969.
- 63 - HENDERSEN K.W., NUSSBAUM M.- Mechanism of enhanced clot lysis after factor XIII inactivation. Abstract.-
Clin. Res. 17 : 326, 1969.

- 64 - IKKALA E., MYLLYLÄ G., NEVANLINNA H.R.- Transfusion therapy in factor XIII (FSF) deficiency.-
Scand. Haemat. 1 : 308, 1964.
- 65 - IKKALA E., NEVANLINNA H.R.- Congenital deficiency of fibrin stabilizing factor.-
Thromb. Diath. Haemorrh. 7 : 567, 1962.
- 66 - JAVERT C.- Spontaneous and habitual abortions.-
N.Y. Mc Graw Hill, 1957, p. 78.
- 67 - JENSEN E.V.- Sulfhydryl disulfide interchange.-
New-Engl. J. Med. 130 : 1319, 1959.
- 68 - JOHNSON S.A., SCHNEIDER - The existence of antifibrinolysin activity in platelets.-
Science, 117 : 229, 1953.
- 69 - JOSSO F., PROU-VARTELLE P., ALAÏLLE J., SOULIER J.P.-
Le déficit congénital en facteur stabilisant de la fibrine (facteur XIII). Etude de deux cas.-
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 4 : 267, 1964.
- 70 - JOSSO F., FAURE A.- La transformation du fibrinogène en fibrine II. Polymérisation de la fibrine.-
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 5 : 316, 1965.
- 71 - JOSSO F., PETROVA M., MENACHE D., SIZONENKO P.- Durée de vie du facteur stabilisant de la fibrine (facteur XIII).
Incidences thérapeutiques.-
Transfusion, 9 : 343, 1966.
- 72 - JOSSO F., COSSON A.- Espace de diffusion et métabolisme du fibrinogène et du facteur XIII. Incidences thérapeutiques.- Actes du VIe Congrès national de Transfusion sanguine, Tours, Juin 1966.
Tours, 2 : 697, 1966.
- 73 - KIESELBACH Th., WAGNER R.H.- Fibrin-stabilizing factor : a thrombin-labile platelet protein.-
Amer. J. Physiol. 211 : 1472, 1966.
- 74 - KIESELBACH Th., WAGNER R.H.- Platelet and plasma factor XIII (FSF). Fibrin-stabilizing factor.-
Thromb. Diath. Haemorrh., Suppl. 26 : 155, 1967.

- 75 - KOLLER F.- Fibrinogen and fibrin turn over of clotting factors.- Thromb. Diath. Haemorrh., Suppl. 13 : 109 + 411, 1954.
- 76 - KUNZER W., LUTGEMEIER J.- Zur entwicklungsbedingten abh ngigkeit des plasmagehaltes an fibrin stabilisieren den faktor.- Ann. Pathol. 284 : 232, 1965.
- 77 - LAKI K., LORAND L.- On the solubility of fibrin clots.- Science, 108 : 280, 1948.
- 78 - LAKI K., CHANDRASEKAR N.- Sialic acid in fibrinogen and vulcanization of the fibrin clot.- Nature, 197 : 1217, 1963.
- 79 - LEWIS J.M.- Separation and molecular weight estimation of coagulation and fibrinolytic proteins by Sephadex gel filtration.- Proc. Soc. Exp. Biol. 116 : 120, 1964.
- 80 - LEWIS J.H., SZETO I.L.F., ELLIS D.L., BAYER W.L.- An acquired inhibition to coagulation factor XIII.- Johns Hopkins Med. J. 120 : 401, 1957.
- 81 - LOEWY A.G., EDSALL J.T.- Studies on the formation of urea-insoluble fibrin.- J. Biol. Chem. 211 : 829, 1954.
- 82 - LOEWY A.G., VENEZIALE C., FORMAN M.- Purification of factor involved in formation of urea-insoluble fibrin.- Biochem. Biophys. Acta 26 : 670, 1957.
- 83 - LOEWY A.G., DUNATHAN K., KRIED R., WOLFINGER H.L. Jr.- Fibrinase I : Purification of substrate and enzyme.- J. Biol. Chem. 236 : 2625, 1961.
- 84 - LOEWY A.G., DAHLBERG A., DUNATHAN K., KRIEL R., WOLFINGER H.L.Jr.- Fibrinase II : Some physical properties.- J. Biol. Chem. 236 : 2634, 1961.
- 85 - LOEWY A.G., DUNATHAN K., GALLANT J.A., GARDNER B.- Fibrinase III : Some enzymatic properties.- J. Biol. Chem. 236 : 2644, 1961.
- 86 - LOEWY A.G., GALLANT J.A., DUNATHAN K. - Fibrinase IV : Effect

on fibrin solubility.- J. Biol. Chem. 236 : 2648, 1961.

- 87 - LOEWY A.G., DAHLBERG J.E., DOKWART W.V.Jr., WEBER M.J.,
EISELE J.- A transamidase mechanism for insoluble fibrin
formation.-
Biochem. Biophys. Res. Commun. 15 : 177, 1964.
- 88 - LOEWY A.G., MATAČIĆ S., DARNELL J.H.- Transamidase activity
of the enzyme responsible for insoluble fibrin forma-
tion.- Arch. Biochem. 113 : 435, 1966.
- 89 - LOEWY A.G.- Enzymatic control of insoluble fibrin-formation.-
In Fibrinogen, chapitre 9 : 185. Dekker, edit., N.Y.,
1968.
- 90 - LOEWY A.G.- Discussion to : Fibrinstabilisierender Faktor.-
Thromb. Diath. Haemorrh., Suppl. 28 : 27, 1968.
- 91 - LOEWY A.G.- Turn over of clotting factors.
In Fibrinogen and Fibrin, p. 109. Schattner Verlag,
Stuttgart, 1969.
- 92 - LORAND L.- Fibrin clots.- Nature 166 : 694, 1950.
- 93 - LORAND L.- Contributions to the fibrinogen-fibrin problem
(fibrin-stabilizing factor : FSF).
Proc. 3rd Intern. Congr. Intern. Soc. Haemat. Cambridge
1950.- Grune & Stratton, edit., 1 vol., New-York, 1951.
- 94 - LORAND L., DICKENMAN R.O.- Assay method for the "fibrin stabi-
lizing factor".-
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 69 : 45, 1955.
- 95 - LORAND L., JACOBSEN A.- Studies on the polymerization of
fibrin. The role of the globuline "fibrin-stabilizing
factor".-
J. Biol. Chem. 230 : 421, 1958.
- 96 - LORAND L., JACOBSEN A., FUCHS L.E.- Biogenesis of protein
fibers : the clotting of blood plasma.
In Sulfur in Proteins.
Academic Press, p. 109, 1959.
Benesch R. et al., edit., New-York.
- 97 - LORAND L., KONISHI K., JACOBSEN A.- Tranpeptidation mechanism

in blood clotting.
Nature, 194 : 1148, 1962.

- 98 - LORAND L.- Properties and significance of the fibrin stabilizing factor FSF.-
Thromb. Diath. Haemorrh. 7 (suppl. 1) : 238, 1962.
- 99 - LORAND L., JACOBSEN A.- Accelerated lysis of blood clots.-
Nature, 195 : 911, 1962.
- 100 - LORAND L., DOOLITTLE R.F., KONISHI K., RIGGS S.K.- A new class of blood clotting inhibitors.-
Arch. Biochem. 102 : 171, 1963.
- 101 - LORAND L., KONISHI K.- Activation of the fibrin-stabilizing factor of plasma by thrombin.-
Arch. Biochem. 105 : 55, 1964.
- 102 - LORAND L., JACOBSEN A.- Specific inhibitors and chemistry of fibrin polymerization.-
Biochemistry, 3 : 1949, 1964.
- 103 - LORAND L., KONISHI K.- Papain- induced polymerization of fibrinogen.-
Biochemistry 3 : 915, 1964.
- 104 - LORAND L., JACOBSEN A.- Labeling of polymerizing centers of fibrin in presence of thrombin-activated fibrin-stabilizing factor (FSF*) Abstract.-
Fed. Proc. 24 : 260, 1965.
- 105 - LORAND J., URAYAMA T., LORAND L.- Transglutaminase as a blood clotting enzyme.-
Biochem. Biophys. Res. Commun. 23 : 828, 1966.
- 106 - LORAND L., ONG H.H.- Studies on fibrin crosslinking. Nature of the acceptor groups in transpeptidation.-
Biochem. Biophys. Res. Commun. 23 : 188, 1966.
- 107 - LORAND L., ONG H.H.- Labeling of amine-acceptor cross-linking sites of fibrin by transpeptidation.-
Biochemistry 5 : 1747, 1966.
- 108 - LORAND L., ONG H.H., JACOBSEN A.- Enzymatic labeling of amine-acceptor polymerizing sites in fibrin. Abstract.-
Fed. Proc. 25 : 408, 1966.

- 109 - LORAND L., ONG H.H.- Labeling of amine-acceptor cross-linking sites of fibrin by transpeptidation.-
Biochem. Biophys. Res. Commun. 23 : 188, 1966.
- 110 - LORAND L., ONG H.H., LIPINSKI B., KULE R.G., DOWNEY J., JACOBSEN A.- Lysine as amine donor in fibrin cross-linking.-
Biochem. Biophys. Res. Commun. 25 : 629, 1966.
- 111 - LORAND J., PILKINGTON T.R.E., LORAND L.- Inhibitors of fibrin cross-linking relevance for thrombolysis.-
Nature 210 : 1273, 1966.
- 112 - LORAND L., JACOBSEN A.- Isonicotinic and hydrazide as an inhibitor of transpeptidation. Relevance for blood coagulation.-
Nature 216 : 508, 1967.
- 113 - LORAND L., DOWNEY J., GOTOH T., JACOBSEN A., TOKURA S.-
The transpeptidase system which crosslinks fibrin by γ -glutamyl- ϵ -lysine bonds.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 31 : 222, 1968.
- 114 - LORAND L., JACOBSEN A., BRUNER-LORAND J.- A pathological inhibitor of fibrin crosslinking.
J. Clin. Invest. 47 : 268, 1966.
- 115 - LORAND L., URAYAMA T., DE KIEWIET J.W.C., BOSSEL H.L.-
Diagnostic and genetic studies on fibrin-stabilizing factor with a new assay based on amine incorporation.-
J. Clin. Invest. 48 : 1054, 1969.
- 116 - LOSOWSKY M.S., HALL R., GOLDIE W.- Congenital deficiency of fibrin-stabilizing factor. A report of three unrelated cases.-
Lancet 2 : 156, 1965.
- 117 - LOSOWSKY M.S., HALL R.- Estimation of plasma fibrin-stabilizing factor in families showing congenital deficiencies.
Clin. Sci. 30 : 171, 1966.
- 118 - LÜSCHER E.F.- Ein fibrinstabilisierender Faktor aus Thrombozyten.-
Schweiz. Med. Wschr. 87 : 1220, 1957.
- 119 - MANDELLI F.- Sindrome emorragica da bifetto del fattore stabilizzante fibrinico di Laki e Lorand.
Med. Clin. Sper. 13 : 175, 1963.

- 120 - MASURE R.- Trouble congénital de l'hémostase associé à un déficit en facteur stabilisant de la fibrine (FSF). Hémostase 3 : 119, 1963.
- 121 - MATAČIĆ S., LOEWY A.G.- Transglutaminase activity of the fibrin cross-linking enzyme.- Biochem. Biophys. Res. Commun. 24 : 888, 1966.
- 122 - MATAČIĆ S., LOEWY A.G.- The identification of isopeptide cross-links in insoluble fibrin.- Biochem. Biophys. Res. Commun. 30 : 356, 1968.
- 123 - MENACHE Doris - La transformation du fibrinogène en fibrine. I- Action de la thrombine sur le fibrinogène.- Nouv. Rev. Franç. Hémat. 5 : 309, 1965.
- 124 - MIDDLEBROOK W.R.- The A-Terminal Residues of bovine plasma clot.- Biochem. J. 59 : 146, 1965.
- 125 - MIŁOSZEWSKI K., WALLS A.D., LISDASKY M.S.- Absence of plasma transaminase activity in congenital deficiency of fibrin stabilizing factor (factor XIII).- Brit. J. Haemat. 17 : 189, 1969.
- 126 - MORSE B.S., NUSSBAUM M.- Effect of mercury on fibrin stabilizing factor (FSF) and clot lysis. Abstract.- Clin. Res. 11 : 197, 1963.
- 127 - MOSESSON M., FINLAYSON J.S.- Subfractions of human fibrinogen. Preparation and analysis.- J. Lab. Clin. Med. 62 : 663, 1963.
- 128 - MYCEK M.J., DAELSCH A.- The enzymatic deamidation of proteins.- J. Biol. Chem. 235 : 3813, 1960.
- 129 - NACHMAN R.L.- Immunologic studies of platelet protein.- Blood 25 : 703, 1965.
- 130 - NICOLA (de) P., SPREAFICO P.L.- Studies on the evaluation of factor XIII (fibrin stabilizing factor) by means of the MIA-tolerance (visual and thromboelastographic techniques).- Hemostase 6 : 325, 1966.
- 131 - NUSSBAUM M., MORSE B.S.- Decrease FSF in liver disease.- Proc. IXth Congr. Int. Soc. Hemat. Mexico, September 1962 - Mexico 2 : 225, 1964.

- 132 - NUSSBAUM M., MORSE B.S.- Plasma fibrin-stabilizing factor activity in various diseases.-
Blood 23 : 669, 1964.
- 133 - OHLER W.G.- Hypofibrinogenemic hemorrhagic diathesis in carcinoma of the prostate. Two cases.-
Deutsch. Med. Wochr. 91 : 119, 1966.
- 134 - OLLENDORF P., AMRIS C.J.- Studies on a patient with deficiency of fibrin-stabilizing factor.-
IXth Congr. Europ. Soc. Haemat., Lisbon, 1963.
Quat. Coagul. 11 : 69, 1966.
- 135 - ORSTEIN L.- Disc electrophoresis. I- Background and theory.-
Ann. N.Y. Acad. Sci. 121 : 321, 1964.
- 136 - OTTAVIANI P., MANDELLI F., FONTANA L., MORELLI R.- Behaviour of fibrin-stabilizing factor in liver disease.-
Progr. Med. (Napoli) 21 : 115, 1965.
- 137 - OTTAVIANI P., MANDELLI F., FONTANA L., MORELLI R.- Fibrin-stabilizing factor of Laki and Lorand in histiocytic sarcomatosis.-
Progr. Med. (Napoli) 21 : 10, 1965.
- 138 - OTTAVIANI P., MANDELLI F., FONTANA L., MORELLI R.- La malattia emorragica da difetto di fattore stabilizzante fibrinico.-
Recent. Progr. Med. (Roma), XL : 377, 1966.
- 139 - OTTAVIANI P., MANDELLI F.- Two cases of haemorrhagic disease arising from fibrin stabilizing faktor deficiency.-
Hemostase 6 : 317, 1966.
- 140 - PISANO J.J.- Inhibition of fibrin cross-linking by β -amino-propionitrile (β -APN) (abstract).-
Fed. Proc. 25 : 795, 1966.
- 141 - PISANO J.J., FINLAYSON J.S., PEYTON M.P.- Cross-link in fibrin polymerised by F.XII : ϵ -(γ -glytamyl) lysine.-
Science 160 : 162, 1968.
- 142 - QUERE (Mc) J., KIESSELBACH Th., WAGNER R.H.- Factor XIII (fibrin-stabilizing factor) and fibrinolytic activity in platelets. Abstract.-
Fed. Proc. 27 : 273, 1968.

- 143 - RATNOFF D.D., STEINBERG A.G.- Interference of fibrin-stabilizing factor deficiency.-
Lancet 1 : 25, 1966.
- 144 - ROBBINS W.C.- A study of the conversion of fibrinogen to fibrin.- Amer. J. Physiol. 142 : 581, 1944.
- 145 - SASAKI T., SHAINOFF J.R., PAGE I.-.- A stable complex of fibrinogen and Fibrin. Abstract.-
10th Biophys. Meeting Boston, Mass.-
Biophys. J., Suppl. 6 : 58, 1966.
- 146 - SHMERLING D.H., JUNG E., DUCKERT F.- Eine neue familiäre Koagulopathie in Folge Mangels an fibrin stabilisierenden Faktor.-
Helv. Paediat. Acta 15 : 471, 1960.
- 147 - SCHULMAN S.- Sulphur-containing amino-acides of Hsln.-
Nature 171 : 506, 1953.
- 148 - SIGG P., DUCKERT F.- Ein neuer Test zur Bestimmung des fibrin stabilisierenden Faktors.-
Schweiz. Med. Wschr. 93 : 1066, 1963.
- 148 bis - SIGG P. - The monocloacetate tolerance test, a new quantitative method for the fibrin stabilizing factor (factor XIII) assay.-
Thromb. Diath. Haemorrh. 15 : 236, 1966.
- 149 - SOKAL G.- Plaquettes sanguines et structure du caillot. Etude morphologique et thrombo-élastographie.-
Maloine, édit., Paris, 1 vol., 1960.
- 150 - SOULIER J.P.- Un nouvel absorbant des facteurs de la coagulation : la bentonite.-
Rev. Hémat. 14 : 26, 1959.
- 151 - SOULIER J.P., PROU-WARTELLE O., JOSSO F.- Haemorrhagic diathesis with a congenital lack of FSF (factor XIII). Fibrinogen and fibrin. Turn over of clotting factors.-
Thromb. Diath. Haemorrh. 13, Suppl. 13 : 123, 1963.
- 152 - SULTAN Y., CAEN J., ALLAIN J.P., MEYER D.- Physiologie de l'hémostase : fibrinolyse.
Path. Biol. 17 : 529, 1969.

- 153 - SWIGERT S., KOPPEL J.L., OLWIN J.M.- Selective inactivation of fibrin stabilizing factor contaminant in fibrinogen.- Nature 198 : 797, 1963.
- 154 - TSEVRENIS H., MANDALAKI T., CHOULIARAS Ch., TZIMAS S.- Etude d'un cas avec déficit congénital et facteur XIII (FSF).- Thromb. Diath. Haemorrh. 14 : 325, 1965.
- 155 - TYLER H.M., LACK C.H.- A tissue fibrin-stabilizing factor and fibrinolytic inhibition.- Nature, 202 : 1114, 1164.
- 156 - TYLER H.M., LACK C.H.- Studies on the relationship between fibrin-stabilizing factor, calcium and inhibition of fibrinolysis.- Clin. Sci. 28 : 527, 1965.
- 157 - VREKER (de) R.A.- Fibrinogen and fibrin. Turn-over of clotting factors.- Schattner Verlag Stutt, p. 428, 1964.
- 158 - WALLS W.D., LOSOWSKY M.S.- Congenital deficiency of fibrin-stabilizing factor.- Coagulation 1 : 111, 1968.
- 159 - WALLS W.D., LOSOWSKY M.S.- Plasma FSF activity in normal subjects and patients with chronic liver disease.- Thromb. Diath. Haemorrh. 21 : 134, 1969.
- 160 - WEINER M., FARHANGI M.- Hyperfibrinogenemia. Report of a case.- J.A.M.A. 182 : 681, 1962.
- 161 - ZAHIR M.- Congenital deficiency of fibrin-stabilizing factor. Report of a case and family study.- J.A.M.A. 207 : 751, 1969.
-

